

Aus dem
Institut für Tieranatomie
der Tierärztlichen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität München
Lehrstuhl: Prof. Dr. F. Sinowatz

Arbeit angefertigt unter der Leitung von
Prof. Dr. H.-G. Liebich

ZUR MIKROSKOPISCHEN ANATOMIE DER ADENOHYPOPHYSE BEI RATTE, MAUS UND KANINCHEN – EINE VERGLEICHENDE LITERATURSTUDIE

Andrea Wals

Aus dem
Institut für Tieranatomie
der Tierärztlichen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität München
Lehrstuhl: Prof. Dr. F. Sinowatz

Arbeit angefertigt unter der Leitung von
Prof. Dr. H.-G. Liebich

ZUR MIKROSKOPISCHEN ANATOMIE DER ADENOHYPOPHYSE BEI RATTE, MAUS UND KANINCHEN – EINE VERGLEICHENDE LITERATURSTUDIE

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der tiermedizinischen Doktorwürde
der Tierärztlichen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität München

von
Andrea Wals
aus
München

München 1985

Gedruckt mit Genehmigung der Tierärztlichen Fakultät
der Universität München

Dekan: Prof. Dr. H. Zucker

Referent: Prof. Dr. H.G.Liebich

Korreferent: Prof. Dr. J. von Sandersleben

Tag der Promotion: 28. Februar 1986

Meinen Eltern

I N H A L T S V E R Z E I C H N I S

I.	<u>EINLEITUNG</u>	1
II.	<u>HISTOLOGISCHE DARSTELLUNGSTECHNIKEN</u>	2
III.	<u>RATTE</u>	7
1.	PARS DISTALIS	7
A	<u>Somatotrope Zelle = STH Zelle</u>	7
a.	Häufigkeit und Verteilung	7
b.	Geschlechtsunterschiede	7
c.	Morphologie	8
d.	Autorendiskussion	9
B	<u>Prolaktinzelle = mammatrope Zelle</u>	11
a.	Häufigkeit und Verteilung	11
b.	Geschlechtsunterschiede	12
c.	Morphologie	12
d.	Autorendiskussion	16
C	<u>Corticotrope Zelle = ACTH Zelle</u>	17
a.	Häufigkeit und Verteilung	17
b.	Geschlechtsunterschiede	17
c.	Morphologie	17
d.	Autorendiskussion	23
D	<u>Gonadotrope Zelle</u>	24
a.	Häufigkeit und Verteilung	24
b.	Geschlechtsunterschiede	25
c.	Morphologie	25
d.	Autorendiskussion	30
E	<u>Thyreotrope Zelle = TSH Zelle</u>	35
a.	Häufigkeit und Verteilung	35
b.	Geschlechtsunterschiede	35

c. Morphologie	36
d. Autorendiskussion	39
F <u>Nichtsekretorische, chromophobe Zelle</u>	42
a. Häufigkeit	42
b. Morphologie	42
c. Autorendiskussion	48
2. HYPOPHYSENSPALT	51
a. Morphologie	51
b. Autorendiskussion	54
3. PARS INTERMEDIA	57
a. Allgemeines	57
b. Morphologie	57
c. Autorendiskussion	63
4. PARS TUBERALIS	69
a. Allgemeines	69
b. Morphologie	69
c. Autorendiskussion	74
IV. <u>MAUS</u>	77
1. PARS DISTALIS	77
A <u>Somatotrope Zelle = STH Zelle</u>	77
a. Häufigkeit und Verteilung	77
b. Geschlechtsunterschiede	77
c. Morphologie	77
B <u>Prolaktinzelle = mammatrope Zelle</u>	81
a. Häufigkeit und Verteilung	81
b. Geschlechtsunterschiede	81
c. Morphologie	81
C <u>Corticotrope Zelle = ACTH Zelle</u>	84
a. Häufigkeit und Verteilung	84
b. Geschlechtsunterschiede	84

c. Morphologie	84
d. Autorendiskussion	86
D <u>Gonadotrope Zelle</u>	87
a. Häufigkeit und Verteilung	87
b. Geschlechtsunterschiede	87
c. Morphologie	87
d. Autorendiskussion	90
E <u>Thyreotrope Zelle = TSH Zelle</u>	92
a. Häufigkeit und Verteilung	92
b. Geschlechtsunterschiede	92
c. Morphologie	92
F <u>Nichtsekretorische, chromophobe Zelle</u>	94
a. Allgemeines	94
b. Häufigkeit und Verteilung	94
c. Morphologie	94
d. Autorendiskussion	96
2. HYPHOPHYSENSPALT	98
a. Morphologie	98
b. Autorendiskussion	98
3. PARS INTERMEDIA	100
a. Allgemeines	100
b. Morphologie	100
c. Autorendiskussion	103
4. PARS TUBERALIS	105
V. <u>KANINCHEN</u>	107
1. KERNEINSCHLÜSSE	107
a. Morphologie	107
b. Autorendiskussion	108
2. ZILIIEN	110
a. Morphologie	110
b. Autorendiskussion	110

3. PARS DISTALIS	111
A <u>Allgemeines</u>	111
B <u>Somatotrope Zelle = STH Zelle</u>	112
a. Häufigkeit und Verteilung	112
b. Morphologie	112
c. Autorendiskussion	113
C <u>Prolaktinzelle = mammatrope Zelle</u>	114
a. Verteilung	114
b. Morphologie	114
c. Autorendiskussion	115
D <u>Corticotrope Zelle = ACTH Zelle</u>	116
E <u>Gonadotrope Zelle</u>	118
a. Verteilung	118
b. Morphologie	118
c. Autorendiskussion	118
F <u>Thyreotrope Zelle = TSH Zelle</u>	120
a. Morphologie	120
b. Autorendiskussion	120
G <u>Nichtsekreterische, chromophobe Zelle</u>	122
a. Verteilung	122
b. Morphologie	122
c. Autorendiskussion	122
4. HYPOPHYSENSPALT	125
5. PARS INTERMEDIA	126
a. Allgemeines	126
b. Morphologie	127
c. Autorendiskussion	130
6. PARS TUBERALIS	132
a. Allgemeines	132
b. Morphologie	132
c. Autorendiskussion	134

VI.	<u>DISKUSSION</u>	136
VII .	<u>TABELLARISCHE ÜBERSICHT</u>	140
VIII.	<u>ZUSAMMENFASSUNG</u>	160
	<u>SUMMARY</u>	164
IX.	<u>LITERATURVERZEICHNIS</u>	168
X.	<u>ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS</u>	191

I. EINLEITUNG

Die Adenohypophyse besteht aus 3 Teilen, der Pars distalis (P.D.), der Pars intermedia (P.I.) und der Pars tuberalis (P.T.). Thema dieser Arbeit ist ihre funktionelle Morphologie bei Ratte, Maus und Kaninchen. Zur Adenohypophyse von Maus und Kaninchen sind nur unzureichende und nicht mehr aktuelle Literaturerzeugnisse auffindbar gewesen. Hingegen sind zahlreiche Arbeiten vor allem zur P.D. der Rattenadenohypophyse erschienen mit z.T. kontroversen und verwirrenden Ergebnissen. Insbesondere die Zuordnung mancher aus der Adenohypophyse isolierter Hormone zu den verschiedenen Zelltypen stößt auf Schwierigkeiten. Deshalb erscheint es notwendig, aus der umfangreichen Literatur zu diesem Thema gesicherte Ergebnisse zusammenzufassen und auf Gegensätze hinzuweisen, um somit die Grundlage für gezielte weitere Untersuchungen zu schaffen.

II. HISTOLOGISCHE DARSTELLUNGSTECHNIKEN

Zur Darstellung der Adenohypophyse im Licht (LM)- und Elektronenmikroskop (EM) werden die Gewebe in isotonen, gepufferten Medien (pH-Wert: 7,2 - 7,4) fixiert, dehydriert, eingebettet und anschließend gefärbt.

1. Histologische Darstellungstechniken für das Lichtmikroskop

Für reine lichtmikroskopische Studien werden folgende Fixationsmedien in der vorliegenden Literatur beschrieben:

- a) Formol-Kalziumchlorid, bzw. Formol-Kalziumcadmiumchlorid (ALLANSON et al., 1966; CAMERON/FOSTER, 1971, 1972; CHATTERJEE, 1975a, 1976)
- b) "Bouin's" Fixationen (CAMERON/FOSTER, 1971, 1972; CHATTERJEE, 1975a, 1976; BAKER/GROSS, 1978).
- c) "Helley's" Fixation (DEARDEN/HOLMES, 1976).

Die Einbettung erfolgt anschließend in Paraffin (ALLANSON et al., 1966, CHATTERJEE, 1975a, 1976) oder Paraplast (BAKER/GROSS, 1978).

Als Färbemittel werden Hämatoxylin, Eosin, PAS-Orange-G (PAS = Perjodsäure-Schiff-Reaktion) (CAMERON/FOSTER, 1971, 1972; CHATTERJEE, 1975a, 1976) oder "Herlant's Tetrachrome", Erythrosin, Orange-G (ALLANSON et al., 1966) oder Hämatoxylin, Aldehyd-Fuchsin und Masson (BAKER/GROSS, 1978) verwendet.

2. Histologische Darstellungstechniken für immunhistochemische Studien im Lichtmikroskop

Für immunhistochemische Untersuchungen im LM werden vor allem zur Fixation "Bouin's" Lösung (BAKER/DRUMMOND,

1972; BAKER/GROSS, 1978; ROUX et al., 1982), die modifizierte "Bouin's" Lösung aus 2% Paraformaldehyd, 0,02% Pikrinsäure und 0,3% Quecksilberchlorid (INOUE/HAGINO, 1984) oder Formolsublimat (RUITENBERG et al., 1974; SATO, 1980; YOSHIMURA/NOGAMI, 1980, 1981; YOSHIMURA et al., 1981) herangezogen. MORIARTY (1975, 1976) untersucht verschiedene Fixationsmethoden und ihren Effekt auf die Immunreaktion: 1%, 2% und 4% p-Formaldehyd, 1% und 2% Glutaraldehyd und Pikrinsäure-Formaldehyd. Der Autor stellt dabei fest, daß die jeweilig gewählte Fixationsart positive oder negative Auswirkungen auf die Immunreaktion haben können (MORIARTY, 1976). So zerstört z.B. 8% p-Formaldehyd-Pikrinsäure oder OsO_4 (Osmiumtetroxide) die Immunreaktion für ACTH (Adrenocorticotropes Hormon) (MORIARTY/HALMI, 1972a). Ist die optimale Fixation für eine bestimmte Immunreaktion gefunden, so muß diese bei Verwendung anderer Antiseren durchaus nicht immer die beste sein. Ähnliches gilt auch für die Methoden der Einbettung (MORIARTY, 1976).

Die Einbettung bei immunhistochemischen Untersuchungen erfolgt vorwiegend in Paraffin (BAKER/DRUMMOND, 1972; ROUX et al., 1982), Paraplast (RUITENBERG et al., 1974; BAKER/GROSS, 1978; SATO, 1980, YOSHIMURA/NOGAMI 1980/1981; INOUE/KUROSUMI, 1984), Araldit 6005 (MORIARTY, 1975) oder in Epon-Araldit (INOUE/HAGINO, 1984).

Anschließend werden die so präparierten Gewebe mit den verschiedenen spezifischen Antiseren versetzt.

3. Histologische Darstellungstechniken für das Elektronenmikroskop

Für die EM Studien werden in der Literatur zahlreiche Fixations- und Einbettungsmethoden aufgeführt. Folgende isotone Fixationsmedien mit einem pH-Wert zwischen 7,2 und 7,4 wer-

den genannt:

1. Einfachfixationen mit:

- a) 2% OsO_4 (YOSHIMURA et al., 1974; YOSHIMURA et al., 1977a/b)
- b) 1% OsO_4 (YAMADA/YAMASHITA, 1967; DINGEMANS/FELTKAMP, 1971; YAMASHITA, 1972; SASAKI, 1974)

2. Mehrfachfixationen mit:

- a) 1% Glutaraldehyd mit 1% OsO_4 als Postfixation (SATO, 1980; NOGAMI/YOSHIMURA, 1980; YOSHIMURA et al., 1981)
 - b) 2,5% Glutaraldehyd mit 1% OsO_4 wie oben (MORIARTY/HALMI, 1972a; NOGAMI/YOSHIMURA, 1980; KAWARAI, 1980)
 - c) 3% Glutaraldehyd mit 1% OsO_4 wie oben (BEHRENS/MARTIN, 1972; CHRISTENSEN/WILSON, 1981)
 - d) 4% Glutaraldehyd mit 1% OsO_4 wie oben (NAIK, 1972)
 - e) 5% Glutaraldehyd mit 1% OsO_4 wie oben (YAMADA/YAMASHITA, 1967; STOECKEL et al., 1973a/b, SCHMITT et al., 1982)
 - f) 6,5% Glutaraldehyd mit 1% OsO_4 wie oben (YOUNG et al., 1965, 1967; FOSTER, 1971)
 - g) modifizierte "Karnowsky" Lösung aus 5% Glutaraldehyd und 4% Paraformaldehyd und einer Postfixation aus 1% OsO_4 (CAMERON/FOSTER, 1971, 1972; CHATTERJEE, 1975b, 1976; YOSHIMURA et al., 1977c; CIOCCA, 1980; NAGATA et al., 1980; SANTOLAYA/CIOCCA, 1981; INOUE/HAGINO, 1984)
 - h) Mischung aus 2% Glutaraldehyd, 2% Paraformaldehyd, 0,067 M-Kakodylat (=dimethyl-natrium-arsenat) und 0,02% CaCl_2 und einer Postfixation aus 1% OsO_4 , 0,067 M-Kakodylat und 0,02% CaCl_2 (SCHECHTER, 1969)
3. "Karnowsky's" Lösung aus 1% Glutaraldehyd und 0,5% Paraformaldehyd (ZIMMERMANN et al., 1981)
4. Fixation nach "Millonig" (GÓMEZ-DUMM/ECHAVE-LLANOS, 1972)
5. Mischung aus 2% OsO_4 , 3% Sukrose, 3% Glutaraldehyd (KOBAYASHI, 1974).

Nach Dehydration der Gewebe in unterschiedlich konzentrierten Alkoholen werden die fixierten Gewebeteile in die verschiedensten Medien eingebettet:

1. Araldit (BARNES, 1963; YOUNG et al., 1965/1967; CAMERON/FOSTER 1971, 1972; GOMEZ-DUMM/ECHAVE-LLANOS, 1972; NAIK, 1972; STOECKEL et al., 1973a/b; CHATTERJEE 1975b, 1976; MORIARTY/TOBIN, 1976)
2. Epon (YAMADA/YAMASHITA, 1967; YAMASHITA, 1972; KOBAYASHI, 1974; SASAKI, 1974; YOSHIMURA et al., 1977a, b, c; SATO, 1980)
3. Epon-Araldit Mischungen (DINGEMANS/FELTKAMP, 1971; NAGATA et al., 1980; YOSHIMURA/NOGAMI, 1981; CHRISTENSEN/WILSON, 1981; SANTOLAYA/CIOCCA, 1981; SCHMITT et al., 1982)
4. "TAAB"-Harz (DEARDEN/HOLMES, 1976)
5. "Spur"-Harz (CHATTERJEE, 1975b, 1976)
6. Epoxy-Harz (YOSHIMURA et al., 1974).

Für die EM Darstellung kommen als Färbemethode vor allem Uranyl-Azetat und/oder Bleizitrat zur Anwendung (BARNES, 1963; SALAZAR, 1963; YOUNG et al. 1965, 1967; YAMADA/YAMASHITA, 1967; DINGEMANS/FELTKAMP, 1971; CAMERON/FOSTER, 1971, 1972; NAIK, 1972; GOMEZ-DUMM/ECHAVE-LLANOS, 1972; STOECKEL et al., 1973a/b; YOSHIMURA et al., 1974; SASAKI, 1974; KOBAYASHI, 1974; CHATTERJEE, 1976; DEARDEN/HOLMES, 1976; YOSHIMURA et al., 1977a, b, c; SATO, 1980; KAWARAI, 1980; NAGATA et al., 1980; YOSHIMURA et al., 1981; SANTOLAYA/CIOCCA, 1981; CHRISTENSEN/WILSON, 1981; SCHMITT et al., 1982). Vereinzelt werden auch Permanganat (GOMEZ/DUMM/ECHAVE-LLANOS, 1972) oder Gold (CIOCCA, 1980; ZIMMERMANN et al., 1981) erwähnt.

Einige Autoren führen mit den für das Elektronenmikroskop vorbereiteten Geweben auch immunhistochemische Untersuchungen durch. Die in Harz oder Epon eingebetteten Gewebe werden vor dem Zusatz der Antiseren mit Natriumhydroxyd (NaOH)

(INOUE/KUROSUMI, 1984) bzw. Natriummethylat (NaOCH_3)
(YOSHIMURA et al., 1981) behandelt.

III. RATTE

1. PARS DISTALIS

A Somatotrope Zelle = STH Zelle

a. Häufigkeit und Verteilung:

Von allen Zellen der Pars distalis (P.D.) kommt die somatotrope Zelle am häufigsten vor (FARQUHAR, 1975; SURKS/DE FESI, 1977). Sie sind nahezu gleichmäßig über die Drüse verteilt (NAKANE, 1968, 1970; BAKER et al., 1969), treten aber nicht in der Nähe der Pars intermedia (P.I.) und auch nicht im vorderen ventralen Abschnitt der Hypophyse auf. Bezüglich der Verteilung steht COSTOFF (1973) im Widerspruch zu NAKANE (1968, 1970): COSTOFF (1973) gibt an, somatotrope Zellen in der ganzen Drüse, besonders aber in der Peripherie zu finden.

Die Häufigkeit beträgt nach COSTOFF (1973) 50 - 60% in der männlichen und 40-60% in der weiblichen Ratte. SURKS/DE FESI (1977) errechnet nach kombinierten Methoden einen Mittelwert mit Standardabweichungen von $55,3\% \pm 1,82$.

b. Geschlechtsunterschiede:

COSTOFF (1973) weist auf eine unterschiedliche Häufigkeit der somatotropen Zellen hin:

50-60% in der männlichen Ratte

40-60% in der weiblichen Ratte

Zudem erscheinen COSTOFF (1973) die somatotropen Zellen als auch ihre Granula im männlichen Tier größer als im weiblichen.

c. Morphologie:

Die äußere Gestalt der somatotropen Zelle wird vorwiegend als ovoid, evtl. polygonal oder auch pyramidal angegeben. Es handelt sich um Zellen mittlerer Größe mit einheitlich dichtem Zytoplasma, welches niemals vakuolisiert erscheint (BAKER et al., 1969; NAKANE, 1970; COSTOFF, 1973; FARQUHAR, 1975). Sie enthalten eine unterschiedliche Anzahl homogen dichter, runder oder ovoider Granula, die im Zytoplasma diffus verteilt liegen (COSTOFF, 1973; FARQUHAR et al., 1975; SURKS/DE FESI, 1977). RINEHART/FARQUHAR (1953), HEDINGER/FARQUHAR (1957) und FARQUHAR et al. (1957) beschreiben übereinstimmend einen Granulationsdurchmesser von 350 nm. Auch SURKS/DE FESI (1977) schließen sich dieser Ansicht an, weisen aber auf gelegentliche Ausnahmen hin, bei denen die Granula einen Durchmesser von 200 - 400 nm einnehmen. NAKANE (1970) spricht von 300 - 350 nm und COSTOFF (1973) von 150 - 400 nm bei einem Mittelwert von 235 nm.

Die Mitochondrien dieser Zellen sind entweder rund oder stabförmig mit unterbrochenen, spärlichen Cristae und einer klaren Matrix (RINEHART/FARQUHAR, 1953; HEDINGER/FARQUHAR, 1957; COSTOFF, 1973). Das zahlreiche, oft gut entwickelte, rauhe endoplasmatische Retikulum (rER) (FARQUHAR et al., 1975; SURKS/DE FESI, 1977) besteht aus Membranstapeln oder aus gezogenen Zisternen (FARQUHAR et al., 1975) und ist nach COSTOFF (1973) gewöhnlich an einen Pol der Zelle lokalisiert. Der Golgi-Apparat erscheint gut entwickelt (FARQUHAR et al., 1975; SURKS/DE FESI, 1977). Ein oder mehrere Golgi-Komplexe sind nahe dem runden, exzentrisch gelegenen Kern lokalisiert. In Abhängigkeit vom Sekretionsstadium besteht er aus abgeflachten oder dilatierten Säckchen und Tubuli. Bei der aktiven Bildung von Granula enthält der Golgi-Apparat Vesikel mit einem Durchmesser von 100 nm, abgeflachte, parallel angeordnete Vaku-

len und Sekretionsgranula in verschiedenen Formationsstadien (COSTOFF, 1973). Gelegentlich können einige Lysosomen (FARQUHAR et al., 1975; SURKS/DE FESI, 1977) beobachtet werden. COSTOFF (1973) beschreibt 1-2 Lysosomen pro Zelle als auch Zentriolen neben der Zelloberfläche oder in der Nähe des Golgi-Apparates. Vereinzelt beobachtet COSTOFF (1973) Zilien in Verbindung mit Zentriolen (in der Nähe der Zelloberfläche) im Bereich der Zellperipherie.

Nach dem Aktivitätszustand der somatotropen Zelle unterscheidet COSTOFF (1973) 2 Typen:

1. den aktiven Zelltyp mit einem gut entwickelten rER, einem hypertrophischen Golgi-Apparat und wenige Granula in der Zellperipherie,
2. den Speicherungs- oder Ruhezelltyp mit kärglich ausgeprägtem Golgi-Komplex, rER und vielen Granula.

Der 1. Typ wird vornehmlich im Zentrum der Drüse gefunden, der 2. Typ mehr in der Peripherie, an Organabschnitten mit geringer vaskulärer Versorgung.

Immunhistochemische Färbungen von BAKER et al. (1969), NAKANE (1970) und MORIARTY (1973) mit Antiseren gegen somatotropes Hormon erbringen den Nachweis, daß STH (somatotropes Hormon) in den Granula der oben beschriebenen Zelle gespeichert ist.

d. Autorendiskussion:

Untersuchungen von FRAWLEY et al. (1985) stellen die Ergebnisse bisheriger Autoren und die Gültigkeit des "one-cell-one-hormone" Konzeptes in Frage. Mit einer besonderen Methode der Verabreichung von "reverse hemolytic plaque assays" für Wachstumshormon (=growth Hormon, GH) und Prolaktin (PRL) identifizieren die Autoren in Zell-

dispersionen männlicher Rattenadenohypophysen einen Zelltyp, der beide Hormone GH und PRL enthält. Dieser "mamma-somatotrope" Zelltyp macht höchstens 1/3 aller GH und/oder PRL Zellen aus. Auch mit immunhistochemischen Untersuchungen können diese Ergebnisse bestätigt werden. Die Autoren diskutieren die Diskrepanz zu älteren Literaturquellen: Möglicherweise ist die Sensibilität der Immunhistochemie für nicht eingebettete, ganze Zellen beträchtlich höher als für eingebettete Dünnschnitte, oder die mamma-somatotrope Zelle ist ein Resultat der in vitro Bedingungen, reflektiert aber nicht die Situation in vivo. Erwägungen über die möglich physiologische Rolle der mamma-somatotropen Zelle als Stammzelle oder als Stadium innerhalb eines Zellzyklus werden erörtert (FRAWLEY et al., 1985).

B Prolaktinzelle = mammatrope Zelle

a. Häufigkeit und Verteilung:

Die Angaben über die Verteilung mammatroper Zellen (=PRL- = Prolaktinzellen) differieren bei den verschiedenen Autoren. Nach BAKER et al. (1969) liegen die Prolaktinzellen gleichmäßig, nach NOGAMI/YOSHIMURA (1982) unregelmäßig über die P.D. der Adenohypophyse verteilt. Demgegenüber berichten NAKANE (1970/1971) und KAWARAI/NAKANE (1970), daß Prolaktinzellen vor allem nahe der P.I. und weniger im vorderen ventralen Anteil der Hypophyse lokalisiert sind. COSTOFF (1973) findet PRL Zellen vorwiegend im zentralen Teil der Drüse. Übereinstimmend wird von KAWARAI/NAKANE (1970/1971), NAKANE (1970/1971), SATO (1980) und NOGAMI/YOSHIMURA (1982) auf die benachbarte Lage zu gonadotropen Zellen hingewiesen, wogegen COSTOFF (1973) eine Verbindung zu corticotropen Zellen sieht. Weiterhin besteht bei den Autoren SATO (1980), NOGAMI/YOSHIMURA (1982) Einigkeit, daß Prolaktinzellen z.T. verstreut einzeln liegen, aber auch Tendenz zeigen Zellhaufen zu bilden. Zudem illustriert SATO (1980) becherartige Prolaktinzellen, gehäuft in der Nachbarschaft zur "Sex-Zone" (= cephalo-medialer Teil der P.D.).

SURKS/DE FESI (1977) hat die Zellzahl eines jeden Zelltypes nach kombinierten Methoden (Enzymatische Zellzerstreuung, direkte Zellzählung und DNA-Bestimmung) errechnet und gibt für Prolaktinzellen einen Mittelwert mit Standardabweichung von $2,3\% \pm 0,54$ an. Zu anderen Prozentzahlen kommt COSTOFF (1973). Seiner Ansicht nach machen Prolaktinzellen 10% in männlichen und 40% in weiblichen Ratten aus. Demgegenüber ist SATO (1980) der Meinung, daß die Anzahl der Prolaktinzellen im Laufe des Proöstrus und Östrus fällt und im Diöstrus wieder steigt, so daß letztendlich keine genaue Aussage darüber getroffen werden kann, ob in den weiblichen Tieren mehr Prolaktinzellen vorkommen als in männlichen.

b. Geschlechtsunterschiede:

Wie COSTOFF (1973) (10% in männlichen, 40% in weiblichen Ratten) erscheinen auch BAKER et al. (1969), BEHRENS/MARTIN (1972) und FARQUHAR et al. (1975) die Anzahl der Prolaktinzellen in der männlichen Ratte erheblich gegenüber der weiblichen Ratte reduziert. Prolaktinzellen dominieren zahlenmäßig in laktierenden weiblichen Ratten (FARQUHAR et al., 1975), weniger häufig kommen sie aber in der weiblichen im Zyklus stehenden Ratten vor (BAKER, 1969; BEHRENS/MARTIN, 1972; FARQUHAR et al., 1975). BAKER et al. (1969) weist auch auf einen Größenunterschied in den beiden Geschlechtern hin, dahingehend, daß die Prolaktinzellen in männlichen Ratten kleiner sind.

SATO (1980) und NOGAMI/YOSHIMURA (1982) beschreiben verschiedene Prolaktinzelltypen. Einer davon ist von becherförmiger Gestalt und wird von diesen Autoren vorwiegend in der männlichen Ratte gefunden.

c. Morphologie:

Nach SURKS/DE FESI (1977) handelt es sich bei den Prolaktinzellen um die größten Zellen in der P.D.. HERBERT et al. hat die Größe der Prolaktinzelle morphometrisch analysiert und gibt sie als Mittelwert mit Standardabweichung bei 40 Tage alten männlichen Ratten mit $942,5 \pm 38,1 \mu\text{m}^2$ und bei 75 Tage alten Ratten mit $910,5 \pm 13,1 \mu\text{m}^2$ an. Die Ansichten über ihre äußere Gestalt variieren von ovoid (SMITH/FARQUHAR, 1970; SURKS/DE FESI, 1977) oder unregelmäßig (SURKS/DE FESI, 1977), polyhedral, sternförmig oder konkav (BAKER et al., 1969) und teilweise becherförmig (NAKANE, 1970/1971; KAWARAI/NAKANE, 1970; SATO, 1980). COSTOFF (1973) sieht eine Ähnlichkeit zu somatotropen Zellen, weist aber auf eine ausgeprägt sternförmigere Gestalt

der Prolaktinzellen vor allem im aktiven Funktionszustand hin. HERBERT et al. (1977) beschreiben eine unregelmäßige Form mit langen zytoplasmatischen Fortsätzen, die sich eng an benachbarte Parenchymzellen legen und an nahegelegenen Blutgefäßen enden. Auch BAKER et al. (1969) berichten von Fortsätzen der Prolaktinzellen, die sich in Richtung der Sinusoide ausdehnen. Die Form der reifen Granula wird mit ovoid, elliptisch (FARQUHAR et al., 1975), unregelmäßig geformt (NAKANE, 1970/1971), polymorph, rund oder hantelförmig (SATO, 1980), angegeben. Unreife Granulaformen können in der Golgiregion beobachtet werden; sie sind kleiner, mit einem Durchmesser von 100 nm (COSTOFF, 1973) und von variabler Gestalt, wenn sie aus den Golgizisternen herausgepresst werden (FARQUHAR et al., 1975). Der Durchmesser reifer Granula variiert zwischen 400 nm und maximal 900 nm. So berichten HEDINGER/FARQUHAR (1957) von : 400 - 800 nm
SMITH/FARQUHAR (1970) von : 600 - 900 nm
NAKANE (1970/1971) von : größer als 800 nm
BOWIE et al. (1973) von : 650 nm
COSTOFF (1973) von : 600 - 900 nm
FARQUHAR et al. (1975) von : 600 - 900 nm
HERBERT et al. (1977) von : 427,4 $\pm$ 8,4 nm bei 40 Tage
alten männlichen Ratten und
584,4 $\pm$ 17,2 nm bei 75 Tage
alten männlichen Ratten
SATO (1980) von : 700 nm.
Das rER erscheint gut entwickelt (HERLANT, 1964; NAKANE, 1970/1971; COSTOFF, 1973) und parallel angelegt (HERLANT, 1964). Die Zelle verfügt über einen ausgedehnten Golgi-Komplex, der neben dem Kern lokalisiert ist (HEDINGER/FARQUHAR, 1957; HERLANT, 1964; BAKER et al., 1969). Mitochondrien sind zahlreich, von stabförmiger oder runder Gestalt. Lysosomen kommen häufiger als in somatotropen Zellen vor (COSTOFF, 1973).

Neuere Untersuchungen betrachten die Prolaktinzellen etwas differenzierter und mit z.T. anderen Ergebnissen: So berichten NOGAMI/YOSHIMURA (1980) über eine deutliche Prolaktinimmunreaktion in Zellen, die zum einen von YOSHIMURA et al. (1974) als "azidophile Zelle des kleinen Granulatyptyp" (Granuladurchmesser: 130 - 200 nm) und zum anderen von KUROSUMI/OOTA (1968) als LH-gonadotrope Zelle beschrieben wurde. Als gemeinsame Merkmale weisen diese Zellen folgende Kriterien auf:

1. Sekretionsgranula mit einem maximalen Durchmesser von 250 nm
2. mäßig entwickeltes rER
3. fehlendes zisternales ER
4. Mitochondrien größer als in somatotropen Zellen
5. geringe Extrusion von Sekretionsgranula (NOGAMI/YOSHIMURA, 1980).

Diese immunhistochemisch identifizierten Prolaktinzellen liegen verstreut oder in Gruppen. Ihre äußere Gestalt ist oval, polygonal oder becherartig. In diesem Punkt entsprechen die Beschreibungen denen früherer Autoren. Widersprüchlich allerdings sind die Ergebnisse bezüglich der Granulagröße. Bisherige Ansichten gingen davon aus, daß PRL Zellen ausschließlich durch große Granula charakterisiert werden (s.o.). Weiterhin wurde mit dieser Untersuchung die azidophile Zelle des kleinen Granulatyptyp (YOSHIMURA et al., 1974) und die LH-gonadotrope Zelle (KUROSUMI/OOTA, 1968) als Prolaktinzelle identifiziert (NOGAMI/YOSHIMURA, 1980).

In Untersuchungen 2 Jahre später unterscheiden NOGAMI/YOSHIMURA (1982) elektronenmikroskopisch sogar 4 verschiedene Prolaktinzelltypen in ausgewachsenen männlichen Ratten:

Der 1. Zelltyp stellt eine ovale, polygonale oder längliche Zelle mit kleinen einförmigen Sekretionsgranula

mit geringer bis hoher Elektronendichte und einem Durchmesser von 130 - 200 nm dar. Das ER ist abgeflacht, der Golgi-Apparat nicht prominent und die Mitochondrien sind relativ klein. Exozytotische Granula können an der Plasmamembran beobachtet werden, was auf den Freisetzungsmechanismus der Zelle schließen läßt.

Der 2. Zelltyp ist von ovaler oder polygonaler Form mit mittelgroßen runden Granula (250 - 300 nm). Die übrige Feinstruktur entspricht dem 1. Zelltyp.

Die 3. Zellform wird durch eine polygonale Zelle und polymorphen Granula mit einem Durchmesser von 300 - 700 nm charakterisiert. Das ER ist parallel angeordnet.

Der 4. becherförmige Zelltyp umgreift mit seinen Ausläufern manchmal gonadotrope Zellen. Seine Granula sind sowohl rund als auch polymorph mit einem Durchmesser von 300 nm (NOGAMI/YOSHIMURA, 1982).

Die becherförmigen Prolaktinzellen beschreibt auch SATO (1980). Übereinstimmung in den beiden Arbeiten liegen in der Beschreibung der Tendenz der becherförmigen Zellen, gonadotrope Zellen zu umgreifen und darin, daß dieser Zelltyp häufiger in der männlichen Ratte gefunden wird als in der weiblichen. NOGAMI/YOSHIMURA (1982) können in den 4 beschriebenen Zelltypen Prolaktin mit Prolaktin-antiserum nachweisen. Wie auch schon NOGAMI/YOSHIMURA (1980), bestätigen NOGAMI/YOSHIMURA (1982) mit ihren Untersuchungen, daß nicht, wie bisher weitgehendst angenommen, ausschließlich große Granula das einzige Kriterium für die Identifizierung der Prolaktinzelle darstellen.

d. Autorendiskussion:

Die funktionelle Bedeutung der 4 morphologisch verschiedenen Prolaktinzellen bleibt im unklaren (NOGAMI/YOSHIMURA; 1982), jedoch kann angenommen werden, daß die unterschiedlichen Formen einem einzigen Zelltyp angehören, da ihre Feinstruktur sich nicht signifikant unterscheidet (NOGAMI/YOSHIMURA, 1982). SATO (1980) geht davon aus, daß die äußere Form der PRL Zelle sowohl von der postnatalen Entwicklung als auch vom Funktionsstadium während des Sexualzyklus abhängt. Weiterhin vermutet der Autor, daß die morphologische Änderung der PRL Zelle im Zusammenhang mit der topographischen Nachbarschaft der gonadotropen Zelle zu sehen ist. Letzteres wird unterstützt durch Studien von DAVIS et al. (1971) und WINTERS/LORIAUX (1978), die aufzeigen konnten, daß die Sekretion der PRL Zelle und gonadotroper Zellen antagonistisch in beiden Geschlechtern gesteuert wird. Die Modifizierung der Prolaktinzelle von oval zu polygonal bis zur becherförmigen Zelle im Laufe des zunehmenden Alters wertet SATO als eine Form der funktionellen Reifung, wobei der Autor Becherzelle als besonders differenziertes Stadium betrachtet (SATO, 1980).

C Corticotrope = ACTH Zelle

a. Häufigkeit und Verteilung:

Gänzlich widersprüchliche Aussagen finden sich über die Häufigkeit und Verteilung corticotroper Zellen. SURKS/DE FESI (1977) gehen von einem durchschnittlichen Prozentsatz von $8,5\% \pm 0,98$ aus, hingegen COSTOFF (1973) nur von 2 - 4% spricht.

COSTOFF (1973) berichtet ,die ACTH Zelle vorwiegend in der posteriomedialen Region der Drüse angetroffen zu haben. BAKER (1970), BAKER et al. (1970), NAKANE (1970) und YOSHIMURA/NOGAMI (1980) finden übereinstimmend die ACTH Zelle über die ganze Drüse verstreut. Sie kommen entweder einzeln (YOSHIMURA/NOGAMI, 1980 /1981) oder in Zellhaufen vor (YOSHIMURA/NOGAMI, 1980/1981; COSTOFF, 1973), nach YOSHIMURA/NOGAMI (1980/1981) weniger häufig an der Grenze zur Pars intermedia.

b. Geschlechtsunterschiede:

Über geschlechtliche Unterschiede bei den ACTH Zellen wird kaum etwas berichtet. Nur COSTOFF (1973) spricht von einer höheren Anzahl ACTH Zellen in der weiblichen Ratte als in der männlichen.

c. Morphologie:

Sowohl COSTOFF (1973) als MORIARTY (1973) bemerken, daß sehr unterschiedliche Ansichten über die Identität der corticotropen Zellen existieren. Morphologische und zyto-logische Kriterien reichen zur Identifizierung dieser Zellen nicht aus (MORIARTY, 1973). Untersuchungen auf EM-Ebene führen zu keiner präzisen Übereinstimmung in den Beschreibungen über die Feinstruktur der ACTH Zelle

(BAKER, 1970; NAKANE, 1970; PHIFER/SPICER, 1970; PELLETIER/RACADOT, 1971; MORIARTY, 1973). So beschreiben KUROSUMI/KOBAYASHI (1966) ACTH Zellen nach EM Beobachtungen als unregelmäßig geformte, winkelige Zellen mit ebenso unregelmäßig geformten Granula, die einen Durchmesser von 150 - 200 nm aufweisen. Diese Granula sind entweder von solider gleichmäßiger Struktur oder von einem Hof umgeben. Die hofartigen Granula werden als das hervorstechende Charakteristikum der ACTH Zelle und als Unterscheidungsmerkmal zu den TSH Zellen hervorgehoben (KUROSUMI/KOBAYASHI, 1966). Jedoch findet diese Auffassung keine allgemeine Anerkennung (YOSHIMURA et al., 1974). SIPERSTEIN/MILLER (1970) sind der Ansicht, daß die soeben beschriebene Zelle in Wirklichkeit einer thyreotopen Zelle entspricht, und führen das aufgeführte Unterscheidungsmerkmal "hofartig" auf die von KUROSUMI/KOBAYASHI (1966) verwendete spezielle Fixationsmethode (primäre Osmium Fixation mit Einbettung in Hartplastik) zurück.

Immunzytochemische Studien bringen aber immerhin dahingehend Übereinstimmung, daß es sich bei den ACTH Zellen um sternförmig gewinkelte oder unregelmäßig geformte chromophobe Zellen handelt (HESS et al., 1968; NAKAYAMA et al., 1969; BAKER, 1970; BAKER et al., 1970; NAKANE, 1970; PHIFER/SPICER, 1970; PELLETIER, 1970; PELLETIER/RACADOT, 1971; BAKER/DRUMMOND, 1972; BOWIE et al., 1973; MORIARTY/GARNER, 1977b). FARQUHAR et al. (1975) beschreibt sogar bei adrenaletomierten Ratten ACTH Zellen mit spinenähnlicher Gestalt. SIPERSTEIN/ALLISON, 1965; SIPERSTEIN/MILLER, 1970; NAKANE, 1970; MORIARTY, 1973; BOWIE et al., 1973 und MORIARTY/GARNER (1977b) berichten übereinstimmend von zytoplasmatischen Fortsätzen, die sich zwischen oder um benachbarte Zellen legen und Kontakt zu perikapillären Räumen suchen. Die Granulagröße der corticotropen Zellen wird weitgehend einheitlich beschrieben:

- 200 - 260 nm (SIPERSTEIN/MILLER, 1970)
- 200 - 220 nm (MORIARTY, 1973; MORIARTY/GARNER, 1977b)
- 200 nm (NAKANE, 1970; BOWIE et al., 1973)
- 200 - 250 nm (FARQUHAR et al., 1975)

Die größten Abweichungen beschreibt COSTOFF (1973) mit 50 - 180 nm. Nach SIPERSTEIN/MILLER (1970), MORIARTY/HALMI (1972b), BOWIE et al. (1973), MORIARTY (1973) und MORIARTY/GARNER (1977b) sind die Granula der ACTH Zellen dicht und homogen und meist in einer einzigen Reihe in der Peripherie, d.h. entlang der Plasmamembran gelegen. COSTOFF (1973) hingegen beschreibt sie nicht nur als elektronendicht, sondern auch als "leere Säcke" oder als "hofartig", d.h. bestehend aus einem Kern mit klarem ringförmigen Spalt unter der Granulamembran. Die hofartigen Granula sind, wie vorausgehend berichtet, von KUROSUMI/KOBAYASHI (1966) aber auch von NAKANE (1970) erwähnt worden. SIPERSTEIN/ALLISON (1965), SIPERSTEIN/MILLER (1970) und COSTOFF (1973) beobachten eine exzentrische Lage des Zellkernes. COSTOFF beschreibt ihn als unregelmäßig geformt und umgeben von zahlreichen Golgi-Komplexen, die aus langen abgeflachten Säcken und Vesikel bestehen. Nach SIPERSTEIN/MILLER (1970) unterscheiden sich die Golgiorganellen von denen anderer Zelltypen. Sie bestehen in der corticotropen Zelle aus kleinen Paketen von Membranen und Vesikel, die großzügig im Zytoplasma verstreut liegen, und nicht, wie in anderen Zellen, eine kompakte Organisation aufweisen (SIPERSTEIN/MILLER, 1970).

Die Mitochondrien sind typischerweise schlank und gewunden (SIPERSTEIN/MILLER, 1970; BOWIE et al., 1973), bzw. von unterschiedlicher Größe und Gestalt (COSTOFF, 1973). Ihre unregelmäßigen Cristae verlaufen in Längsrichtung und nicht transvers wie es in anderen Zelltypen üblich ist (SIPERSTEIN/MILLER, 1970; BOWIE et al., 1973).

COSTOFF (1973) beobachtet häufiger auch eine Aggregation der Mitochondrien in der Golgiregion.

Den bisherigen Beschreibungen mit kleinen Abweichungen ähnelt der von YOSHIMURA et al. (1974) als ACTH Zelle in Erwägung gezogene Zelltyp: Der Autor charakterisiert eine länglich azidophile Zelle, die nicht immer sternförmige Gestalt annimmt, sondern einen langen Fortsatz, der sich einem Blutgefäß entgegenstreckt. Dieser Zelltyp weist Granula mit einer Größe von 200 - 250 nm auf, die in der Peripherie akkumulieren bzw. in einer Reihe entlang der Plasmamembran angeordnet sind. Das ER ist nicht vollständig entwickelt mit spärlich kurzen und engen Kanälen. Auf Grund der Ähnlichkeit der länglich azidophilen Zellen von YOSHIMURA et al. (1974) mit sternförmigen ACTH Zelle beschrieben von SIPERSTEIN/MILLER (1970) und MORIARTY (1972) in Bezug auf

a. Granula-Größe

b. Verteilung der Granula entlang der Plasmamembran
kann vermutet werden, daß es sich um identische Zellen handelt. Auch die Reaktion der länglich azidophilen auf Adrenalektomie unterstützt die Vermutung, daß es sich um eine ACTH Zelle handelt (YOSHIMURA et al., 1974). Weiterhin diskutieren YOSHIMURA et al. (1974) eine runde oder ovale, mit gelegentlich verlängerten zytoplasmatischen Fortsätzen, eher im Zentrum der Drüse liegende Zelle mit kleinen, z.T. am Rande der Zelle aufgereihten, wenigen Granula mit einem Durchmesser von 130 - 200 nm, als mögliche ACTH Zelle. Dieser azidophile Zelltyp mit kleinen Granula reagiert ebenfalls auf Adrenalektomie, aber auch thyreotrope und gonadotrope Zellen zeigen morphologische Veränderungen, so daß dieses Experiment nicht spezifisch für eine Identitätsklärung ausreicht.

Auch neuere immunhistochemische Untersuchungen bestätigen weitgehendst die von SIPERSTEIN, MORIARTY und anderen Autoren deklarierten Charakteristika corticotroper Zellen. So beschreiben KAWARAI (1980), YOSHIMURA/NOGAMI (1980) und WESTLUND et al. (1985) die ACTH Zelle als schmale, sternförmige Zelle mit langen zytoplasmatischen Fortsätzen, die sich bis zu den Sinusoiden ausdehnen und charakteristischerweise azidophile Zellen umfassen. Die Peripherie der Zelle reagiert intensiv mit Schwein-ACTH 17-39 Antiserum (YOSHIMURA/NOGAMI, 1980) bzw. Kaninchen-anti-Schwein-ACTH (KAWARAI, 1980). Auch INOUE/HAGINO (1984) diskutieren als ACTH Zelle eine Zelle von winkelliger Gestalt mit langen zytoplasmatischen Fortsätzen und einer intensiven Immunreaktion in der Zellperipherie. Dies korreliert mit den Beobachtungen von SIPERSTEIN/MILLER (1970) und MORIARTY (1973), die genau wie YOSHIMURA/NOGAMI (1980), KAWARAI (1980), INOUE/HAGINO (1984), WESTLUND et al. (1985), die Granula entlang des Plasmalemmas lokalisiert beobachtet haben. KAWARAI (1980) erwähnt eine Anhäufung von Granula besonders in der Spitze der Zellfortsätze.

1980 fallen YOSHIMURA/NOGAMI aber LM noch ein weiterer Zelltyp auf, eine Zelle, die sich durch eine diffuse, immunhistochemische Anfärbbarkeit auszeichnet, wahrscheinlich bedingt durch zahlreiche Sekretionsgranula, die über das gesamte Plasma verstreut liegen (YOSHIMURA/NOGAMI, 1980). Diese Autoren machen darauf aufmerksam, daß dieser Zelltyp den sternförmigen thyreotropen (TSH) Zellen ähnelt. 1981 untersuchen die Autoren die corticotropen Zellen weiter und kommen zu dem Schluß, daß elektronenmikroskopisch 4 verschiedene immunreaktive Typen zu unterscheiden sind, die nach Meinung der Autoren unterschiedliche funktionelle Stadien der ACTH Zelle darstellen:

1. Große, sternförmige Zellen mit einem peripheren reihenförmigen Arrangement von Sekretionsgranula, deren Durch-

messer 170 - 250 nm messen. Einige Sekretionsgranula scheinen besonders in der Spitze der Zytoplasmafortsätze zu akkumulieren. Die Zytoplasmafortsätze umgeben häufig eine azidophile Zelle. Die verlängerten und manchmal gebogenen Reihen des ER sind wie zufällig über das Zytoplasma verstreut. Das Zytoplasma weist geringe Elektronendichte auf.

2. Der 2. Typ corticotroper Zellen ist von länglicher, spindelförmiger Gestalt mit Sekretionsgranula entlang der Plasmamembran, die aber auch manchmal dicht gepackt im Zytoplasma vorkommen. Ihr Durchmesser beträgt ebenfalls 170 - 250 nm.
3. Der 3., nicht sternförmige Zelltyp ist polygonal oder oval, durch kleine Sekretionsgranula charakterisiert, mit einem Durchmesser von 120 - 170 nm. Diese Zelle erscheint aufgrund der Fülle von freiliegenden Ribosomen elektronenopaque. Ihre Mitochondrien sind groß und das ER nicht dilatiert. Sie ähneln in ihrer Struktur den von YOSHIMURA et al. (1974) beschriebenen "azidophilen Zellen des kleinen Granulattypes".
4. Der 4., wieder sternförmige Zelltyp weist kleine (180 - 230 nm) und große (230 - 300 nm) Granula auf und ist größer als die vorherig beschriebene 2. und 3. Zellform (YOSHIMURA/NOGAMI, 1981).

Über die Häufigkeit der 4 verschiedenen ACTH Zellen berichten die Autoren, daß der 1. Zelltyp am häufigsten, die anderen 3 Typen am geringsten auftreten. Somit zeigt diese neueste Studie, daß die Anfang der 70-er Jahre beschriebenen und auch in den 80-er Jahren bestätigte corticotrope Zelle nicht die einzige ACTH Zellform darstellt (YOSHIMURA/NOGAMI, 1981).

d. Autorendiskussion:

Die immunhistochemische Identifizierung der beschriebenen, sternförmigen Zellen als ACTH Zelle sehen MORIARTY/GARNER (1977b) durch charakteristische morphologische Veränderungen nach Adrenalektomie unterstützt.

YOSHIMURA/NOGAMI (1980) weisen auf die Ähnlichkeit der typischen ACTH Zellen mit den sternförmigen thyreotropen Zellen hin. MORIARTY/TOBIN (1976) unterscheiden sie aber an Hand der Granulagrößen.

Wie auch in dem Kapitel "gonadotrope Zellen " behandelt, berichten MORIARTY/GARNER (1977a) und YOSHIMURA/NOGAMI (1980) übereinstimmend von einer positiven ACTH und FSH Immunreaktion in einigen sternförmigen Zellen. Die Autoren YOSHIMURA/NOGAMI (1980) ziehen sowohl die Koexistenz zweier Hormone in der selben Zelle, als auch eine Kontamination der FSH-Antiseren mit Substanzen, die ACTH Moleküle binden können, in Erwägung. Nach weiteren Absorptionstests erscheint den Autoren erstere Möglichkeit für wahrscheinlicher.

D Gonadotrope Zellen

a. Häufigkeit und Verteilung:

Die Häufigkeit gonadotroper Zellen in der P.D. gibt SURKS/DE FESI (1977) mit $13,5\% \pm 1,03$ an. Nahezu übereinstimmend nach FELLMANN et al. (1982) repräsentieren gonadotrope Zellen ca. 14% der Hypophysenvorderlappenzellen, wobei sich mit β -LH Antiseren $13,8\% \pm 1,08\%$ aller Zellen anfärben. COSTOFF (1973) berichtet, daß follikelhormonstimulierende (FSH) Zellen in der männlichen Ratte 30% und in der weiblichen Ratte 10% aller sekretorischer Zellen ausmachen. Demgegenüber kommen luteinesierende Hormonzellen (LH Zellen) in der weiblichen Ratte zu ca. 20% und in der männlichen Ratte zu ca. 5 - 10% aller Zellen vor (COSTOFF, 1973).

Unterschiedliche Ansichten bestehen über das Verteilungsmuster gonadotroper Zellen: Nach PURVES/GRIESBACH (1951) sind gonadotrope Zellen vor allem in der dorsalen und ventralen Region der P.D. lokalisiert, nach BAKER/YU (1971a/b) vor allem in der dorsozephalen Region der Drüse nahe der Pars intermedia und in der "Sex-Zone" und nach NAKANE (1970), BUGNON et al. (1977) vor allem in der Peripherie ausgeprägter als im Zentrum.

PURVES/GRIESBACH (1954) betrachten differenziert die Verteilung von LH und FSH Zellen. Nach Ansicht der Autoren liegen die LH Zellen mehr zentral, die FSH Zellen mehr in der Peripherie der P.D.. Dieses Postulat wird unterstützt von HERLANT (1964), VANHA-PERTTULA (1966) und ROOS (1968). Jedoch Untersuchungen von HILDEBRAND et al. (1957), HELLSBAUM et al. (1961), RENNELS (1963) und CHOWDHURY et al. (1971) stellen diese Ergebnisse in Frage. Ihre Ergebnisse weisen darauf hin, daß die zentral gelegenen gonadotropen Zellen FSH und die peripher gelegenen Zellen LH produzieren.

NAKANE (1970, 1973), SCHMFER/MC SHAN (1974), und BUGNON et al. (1977) gehen von einer gleichmäßigen Verteilung beider gonadotroper Zellen aus. NAKANE (1970, 1973) gibt weiterhin an, daß die peripher gelagerten gonadotropen Zellen gewöhnlich beide Hormone, also FSH und LH enthalten, hingegen die im Zentrum dazu tendieren, nur eines der beiden Hormone zu produzieren.

b. Geschlechtsunterschiede:

Widersprüchliche Ansichten bestehen über die Häufigkeit von FSH und LH Zellen in männlichen und weiblichen Ratten.

Nach MORIARTY (1976) kommen in weiblichen Zyklus-Ratten 1 1/2- bis 3-mal mehr FSH als LH Zellen vor. Jedoch COSTOFF (1973) ist der Ansicht, daß FSH Zellen in weiblichen Ratten zu einem von kleinerer Gestalt und zum anderen nicht so häufig sind. Der Autor gibt sie in weiblichen Ratten mit 10% aller sekretorischen Zellen an, wogegen sie in männlichen Ratten 30% ausmachen sollen.

Nach DADA et al. (1984) weisen weibliche Ratten mehr gonadotrope Zellen auf, die nur LH enthalten, als dies bei männlichen Ratten der Fall ist. Ohne auf eine Unterscheidung in LH oder FSH Zellen einzugehen, berichten DADA et al. (1984) weiterhin, daß männliche Rattenhypophysen mehr gonadotrope Zellen enthalten als weibliche.

c. Morphologie:

Die initiale FSH und LH Zellenidentifikation von BARNES (1963) in der Mäusehypophyse, basierend auf morphologischen Unterscheidungskriterien wie Größe, Verteilung und Elektronendichte der Granula (MORIARTY, 1975), konnte von KUROSUMI/OOTA (1968) und COSTOFF (1973) auch für die Rat-

te bestätigt und übernommen werden. Die letztgenannten Autoren beschreiben übereinstimmend die FSH Zelle als große, runde bis ovoide Zelle, die in der Nähe von Kapillaren lokalisiert ist (KUROSUMI/OOTA, 1968; COSTOFF, 1973). Der Kern ist rund oder auf einer Seite eingekerbt. Nach KUROSUMI/OOTA (1968) finden sich bei den FSH Zellen 2 Typen von Sekretionsgranula:

- a) kleine, zahlreiche im Zytoplasma verteilte elektronendichte Granula mit einem Durchmesser von 200 nm mit einer häufig fein granulierten Textur,
- b) große Granula mit einem Durchmesser bis zu maximal 700 nm und geringerer Elektronendichte.

Aber auch Zwischenformen von dunklen, kleinen und hellen großen Granula kommen vor.

COSTOFF (1973) hingegen beschreibt nur einen kleinen, über das Zytoplasma verteilten Granulatyp mit variierendem Durchmesser von 75 - 200 nm und einem mittleren von 126 nm. Das rER ist schwach entwickelt und weist leicht dilatierete Zisternen auf (KUROSUMI/OOTA, 1968; COSTOFF, 1973). In inaktiven FSH Zellen erscheint das ER mehr bläschenförmig mit wenigen Lamellen und die Ribosomen stehen nicht immer in Verbindung zu ihrer Membran (COSTOFF, 1973). Der gut entwickelte Golgi-Apparat kreist verschiedentlich den Kern der FSH Zelle ein (KUROSUMI/OOTA, 1968; COSTOFF, 1973) und besteht aus einem Netzwerk dilatierter Säckchen und kleinen Bläschen (COSTOFF, 1973). Die Mitochondrien zeigen eine stäbchenförmige Gestalt mit Leisten (Cristae), die parallel in einer Richtung senkrecht zur Längsachse angeordnet sind.

COSTOFF hat noch weiterhin in einigen FSH Zellen opaque Zellkörper beschrieben. In Abhängigkeit von der Fixationsmethode können sie die gleiche Elektronendichte wie Sekretionsgranula annehmen. Gelgentlich konnte er auch Lysosomen, Zentriolen oder Zilien beobachten (COSTOFF, 1973).

Die LH Zelle ist etwas kleiner als die FSH Zelle (KUROSUMI/OOTA, 1968) aber etwas größer als eine TSH Zelle (COSTOFF, 1973), häufig entlang der Kapillaren angeordnet und von polyhedraler (KUROSUMI/OOTA, 1968; COSTOFF, 1973), runder, länglicher oder winkelliger Gestalt (KUROSUMI/OOTA, 1968). Die Sekretionsgranula weisen nach Ansicht von COSTOFF (1973) eine höhere Elektronendichte als die der FSH Zellen auf, während KUROSUMI/OOTA (1968) eine unterschiedliche Elektronendichte annehmen. Ihr Größendurchmesser beträgt 75 - 235 nm (Mittelwert 145 nm) (COSTOFF, 1973). KUROSUMI/OOTA (1968) sprechen von 250 nm. Sie sind entlang der Zellperipherie lokalisiert, zeigen aber Tendenz, an dem den Blutgefäßen gegenüber liegenden Pol zu akkumulieren. Der Golgi-Apparat und das rER erscheinen gering entwickelt (KUROSUMI/OOTA, 1968; COSTOFF, 1973). Selbst in aktiv stimulierten Zellen ist der Golgi-Komplex weniger extensiv als in der FSH Zelle. Das ER besteht aus bläschenartigen Strukturen. Ribosomen finden sich an ihre Membran gebunden aber auch frei im Zytoplasma (COSTOFF, 1973). Mitochondrien sind kurz, stäbchenartig oder rund (KUROSUMI/OOTA, 1968; COSTOFF, 1973). Amorphe Zellkörper kann COSTOFF (1973) nicht wie in den FSH Zellen entdecken, jedoch ebenfalls einige Lysosomen, Zilien oder Zentriolen.

NAKANE (1970) beschreibt nach immunhistologischen Untersuchungen männlicher Ratten 2 Formen von FSH Zellen: den Typ A als ovoide Zelle mit Sekretionsgranula zwischen 200 - 250 nm bzw. 700 und 1000 nm; ein Zelltyp, der der KUROSUMI/OOTA FSH Zelle ähnelt (MORIARTY, 1975). Diese Zelle enthält nach NAKANES (1970) Aussage aber nicht nur FSH sondern auch LH. Weiterhin nennt NAKANE (1970) den Typ B, eine ausgeprägt gewinkelte Zelle mit Sekretionsgranula, die nahe der Plasmamembran angeordnet sind. 1971 macht NAKANE mit "human-chorion-gonadotropin" (HCG)-

Antiseren ovoide Zellen, ausgefüllt mit kleinen Granula als LH Zelle ausfindig. Auch BAKER/YU (1971a, 1971b) beschreiben ihre mutmaßlichen LH Zellen als ovoide Zellen.

Andere Autoren charakterisieren die gonadotropen Zellen ohne Unterscheidung in FSH oder LH Zelle: So werden runde (BOWIE et al., 1973; YOSHIMURA/NOGAMI, 1980; FARQUHAR et al., 1975) ovale (BOWIE et al., 1973; YOSHIMURA/NOGAMI, 1980), polyhydrile und polygonale (YOSHIMURA/NOGAMI, 1980) Formen beschrieben. FELLMANN et al. (1982) gibt die Größe gonadotroper Zellen zwischen 25 und 150 μm^2 an. Auch die Granuladurchmesser werden nicht einheitlich beschrieben. Kleine Granula weisen einen Durchmesser von 200 nm auf (BOWIE et al., 1973; FARQUHAR et al., 1975) und große variieren von 350 - 400 nm (BOWIE et al., 1973) bzw. 400 - 500 nm (FARQUHAR et al., 1975).

MORIARTY (1976) hat nach immunhistochemischen Färbungen mit LH- und FSH- β -Antiseren drei verschiedene Typen gonadotroper Zellen dargestellt, denen er keine eindeutige FSH oder LH Funktion zuordnen konnte:

Der Typ I ähnelt den klassischen KUROSUMI/OTA FSH Zellen, eine Zelle von ovoider Gestalt mit großen und kleinen Granula. Dieser Zelltyp färbt sich mit LH- β als auch FSH- β Antiseren an. Der Typ II mit positiver LH- β Immunreaktion ähnelt den klassischen LH Zellen, eine winkelig geformte Zelle mit zahlreichen Granula, deren Durchmesser bei 200 - 230 nm liegt. Der Typ III färbt sich ausschließlich mit β -FSH Antiseren an, ähnelt aber der von SIPERSTEIN/MILLER (1970) beschriebenen sternförmigen Zelle mit peripheren Granula und dem Typ B FSH Zelle NAKANES (1968/1970). Dieser Zelltyp kann FSH oder ACTH enthalten, MORIARTY fand aber keine Hinweise, daß sie beides enthalten (MORIARTY, 1976).

In den neueren Untersuchungen über gonadotrope Zellen wird das Konzept "one-cell-one-hormone", auf dem wie eingangs berichtet die getrennte LH und FSH Zellen Identifikation von BARNES (1963) in der Mäusehypophyse, KUROSUMI/OOTA (1968) und COSTOFF (1973) beruht, gänzlich verworfen: INOUE/HAGINO (1984) beschreiben die gonadotrope Zelle als eine Zelle von vorwiegend ovoider Gestalt, die sich sowohl mit FSH als auch LH anfärbt. Sie werden charakterisiert durch 2 Granulatypen: große Granula (500 - 700 nm), die hauptsächlich FSH und kleine Granula (250 - 300 nm), die hauptsächlich LH enthalten (INOUE/KUROSUMI, 1984). Keine der Zellen reagiert nur mit einem gonadotropen Hormon, jedoch erscheinen einige Zellen LH- andere FSH-reich (INOUE/KUROSUMI, 1984). Die großen "LH-reichen Zellen" enthalten vorwiegend kleine und nur wenige große Granula, hingegen die kleinen "FSH-reichen Zellen" eine relativ hohe Anzahl großer Sekretionsgranula aufweisen. Die "LH-reichen Zellen", also ovoide, gonadotrope Zellen, die sich intensiv mit LH- β aber schwach mit FSH- β Antiseren anfärben, sind größer als die "FSH-reichen Zellen" (INOUE/HAGINO, 1984). Diese gonadotropen Zellen weisen ein rER mit mehr oder weniger dilatierten Zisternen und einem gut entwickelten Golgi-Apparat auf, in dem die Formation großer und kleiner Granula gut beobachtet werden kann.

Nur in neu geborenen und 15 Tage jungen Ratten beschreiben die Autoren eine ausschließlich LH positiv reagierende Zelle: Sie ist im Gegensatz zu den vorher beschriebenen gonadotropen Zellen von winkliger Gestalt, mit langen Fortsätzen ausgestattet, und weist eine positive LH- β Immunreaktion, vor allem in der Peripherie der Zelle, auf. Dieser Zelltyp färbt sich aber weder mit FSH- β noch ACTH- Antiseren an. Auch KOFLER (1982), DADA et al. (1983) und MONAGHAN et al. (1984) gehen von der Existenz gona-

dotroper Zellen aus, die 2 Hormone enthalten. DADA et al. (1983) betonen aber, daß nach wie vor kontroverse Meinungen darüber existieren, ob alle gonadotropen Zellen beide Hormone, oder ob einige nur eines enthalten. Untersuchungen der Autoren DADA et al. (1983) lassen vermuten, daß erstens alle FSH enthaltenden Zellen auch LH enthalten, und zweitens über 25% der gonadotropen Zellen in weiblichen und 11% in männlichen Tieren nur LH und kein FSH enthalten. Über die Morphologie dieser Zellen machen die Autoren aber keine Angaben.

d. Autorendiskussion:

Die FSH und LH Zellen Identifikation von BARNES (1963) bei Mäusen ist anfänglich auch für die Ratte übernommen und gefestigt worden, durch die Untersuchungen von KUROSUMI OOTA (1968) an persistierenden Östrus- und Diöstrus-Ratten, durch die Untersuchungen COSTOFF'S (1973) und durch Experimente mit Metylandrostendiol-Injektionen von NAKAYMA et al. (1970). Andere Autoren haben diese Identifizierung von LH und FSH Zellen in Zweifel gezogen (RENNELS et al., 1971 und DEKKER HUTCHINSON, 1973), da sie Zelltypen beschreiben können, die morphologische Kriterien beider Zellen in sich vereinen. Vor allem die Identität der klassischen FSH Zelle nach KUROSUMI/OOTA (1968) ist durch Studien verschiedener Autoren widerlegt worden. So können NAKANE (1971/1973). TOUGARD et al. (1973) und TIXIER-VIDAL et al. (1975) demonstrieren, daß LH und ihre Untereinheiten in den klassischen KUROSUMI/OOTA FSH Zellen in männlichen Ratten nachzuweisen sind. Zweifel tauchen auf, ob FSH und LH in zwei funktionell verschiedenen Zelltypen reproduziert wird.

Aufgrund der Schwierigkeiten morphologisch FSH und LH Zellen zu unterscheiden und aufgrund der z.T. widersprüchlichen immunhistochemisch gewonnenen Ergebnissen, hat sich letztendlich unter den Autoren die Ansicht herauskristallisiert, daß einige gonadotrope Zellen beide Hormone, FSH und LH (NAKANE, 1970; MORIARTY, 1976; BUGNON et al., 1977), bzw., daß alle gonadotropen Zellen FSH und LH enthalten (HERBERT, 1975; TIXIER-VIDAL et al., 1975; TOUGARD et al., 1980; KOFLER, 1982). So bestätigt auch YOSHIMURA et al. (1981) in dünnen nebeneinander liegenden Paraplastschnitten, daß alle gonadotropen Zellen sich sowohl mit LH als auch FSH anfärben.

Auch in den neuesten immunhistochemischen Studien kann das "one-cell-one-hormone" Konzept nicht aufrecht erhalten werden. DADA et al. (1983), INOUE/KUROSUMI (1984), INOUE/HAGINO (1984) und MONAGHAN et al. (1984) können deutlich LH und FSH in denselben gonadotropen Zellen demonstrieren und bestätigen damit die Vermutung vieler anderer z.T. schon erwähnter Autoren (NAKANE, 1970/1975; PHIFER et al., 1973; HERBERT, 1975; TIXIER-VIDAL et al., 1975; MORIARTY, 1976; BUGNON et al., 1977; YOSHIMURA et al., 1981; KOFLER, 1982).

Der Frage über die Koexistenz beider gonadotroper Hormone in denselben Granula gehen in neueren Studien INOUE/KUROSUMI (1984) nach: LH wird vorwiegend in kleinen Granula, FSH hauptsächlich in großen Granula lokalisiert, jedoch kann auch eine schwach positive LH-Reaktion in kleinen Granula beobachtet werden. Allerdings schließen die Autoren eine geringe Kreuzreaktion nicht aus, da die Antisera nicht als 100% rein betrachtet werden können. Die Entwicklung monoklonaler Antikörper gegen FSH und LH mögen helfen, dieses Problem in Zukunft zu lösen (INOUE/KUROSUMI, 1984). Auch TOUGARD et al. (1980) demonstrieren

die Koexistenz von LH und FSH in individuellen Granula bestimmter gonadotroper Zellen.

Ein weiterer Diskussionspunkt in den Studien über gonadotrope Zellen ist das Vorkommen von gonadotropen Hormonen und ACTH in diesen Zellen. So bleibt in der Studie die von MORIARTY (1976) die Frage offen, ob die von SIPERSTEIN/MILLER (1970) beschriebene ACTH mit dem in der Studie von MORIARTY (1976) beschriebenen Typ III (FSH- β -positiv) gonadotropen Zelle identisch ist. MORIARTY/GARNER (1977a) kommen zu folgendem Schluß: Einige der Zellen färben sich ausschließlich mit ACTH oder FSH- β an, andere sowohl mit ACTH als auch mit FSH- β Antiseren. Bei der Betrachtung der Granula wiederum zeigt sich, daß Sternzellen zwei verschiedene Sekretionsgranula enthalten, die sich getrennt mit Ratten FSH- β und porcinem ACTH¹⁷⁻³⁹ Antiseren anfärben und andere Granula die beides, ACTH und FSH enthalten. Somit zeigt sich, daß einige der bei MORIARTY (1976) beschriebenen Typ III FSH Zellen identisch mit den von SIPERSTEIN/MILLER (1970) beschriebenen ACTH Zellen sind. Zum gleichen Ergebnis kommt auch YOSHIMURA/NOGAMI (1980). Diese Untersuchung stellt das alte System zur Identifizierung der Hypophysenvorderlappenzellen in Frage, denn die äußeren morphologischen Kriterien, wie Größe und Verteilung der Granula als auch Zellgestalt, scheinen nach dieser Untersuchung keinen sicheren Rückschluß auf den Hormoninhalt der Zelle zuzulassen. Dies gilt mit Sicherheit für die gonadotropen als auch corticotropen Zellen. Studien an Tieren in verschiedenen physiologischen Stadien und weitere Reinigung der Antiseren mögen Aufschluß über die Beziehung der beiden Hormone zueinander geben (MORIARTY/GARNER, 1977a).

Weitere Studien von CHILDS (= MORIARTY) et al. (1980, 1982, 1983) scheinen die Koexistenz von ACTH und gona-

dotropen Hormonen in der selben Zelle zu bestätigen. CHILDS et al. (1982) berichten von einem hohen Prozentsatz corticotroper Zellen in 15 Tage alten Ratten, die LH und FSH enthalten. Die Population dieser corticotropen Zellen, die auch gonadotrope Hormone enthalten, dominiert über die Zellpopulation, die nur ACTH enthält. Letztere Ergebnisse sind auf der Basis EM-Enzym-Immunocytochemie gefunden worden. KAWARAI (1980) berichtet jedoch, daß die Verwendung von enzymimmuncytochemischen Methoden auf EM Ebene zu keiner spezifischen Färbung für corticotrop-ähnliche Zellen führt. Der Frage über die Koexistenz von gonadotropen und ACTH Hormonen in der selben Zelle, gehen auch INOUE/HAGINO (1984) nach, kommen jedoch zu einem gegenteiligen Ergebnis: ACTH und gonadotrope Zellen sind als 2 funktionell verschiedene Zelltypen zu betrachten. Die konträren Ergebnisse aus den Studien von CHILDS (=MORIARTY) et al. (1980, 1982, 1983) und von INOUE/HAGINO (1984) erklären letztere wie folgt:

1. verschiedene Antiseren sind in den beiden Studien verwendet worden,
2. nach KAWARAI (1980) kann man nicht von einer spezifischen Reaktion für corticotrop-ähnliche Zellen bei Anwendung enzymimmuncytochemischer Methoden ausgehen,
3. die verwendeten immuncytochemischen Prozeduren weisen unterschiedliche Sensibilität auf.

INOUE/HAGINO (1984) beschreiben, wie erwähnt, LH Zellen, die durch ihre winkelige Gestalt und ihre periphere Immunreaktion Ähnlichkeit mit corticotropen Zellen haben, sich aber weder mit FSH noch ACTH anfärben. Da sie vorwiegend in neonatalen und jungen Ratten, aber weniger in Erwachsenen gefunden werden, vermuten die Autoren, daß diese Zellform einen unreifen Zelltyp darstellt, der mit zu-

nehmender Reife ovoid wird. Diese Ansicht wird auch von TOUGARD et al. (1977) unterstützt. Da winkelig gonadotrope Zellen nicht mit anti-FSH- β Seren reagieren, sondern nur die ovoid gestalteten Zellen, kann es sein, daß FSH nur von den reifen gonadotropen Zellen produziert wird (INOUE/HAGINO, 1984).

Erwähnenswert sind noch die Ergebnisse von MONAGHAN et al. (1984): mit monoklonalen Antikörpern "LICR-LON-E-36" sind einige der LH- β -positiven Zellen in weiblichen Ratten zu erkennen. Im Gegensatz zu weiblichen Tieren sind E 36 positive LH Zellen im männlichen Tier so gut wie nicht vorhanden. Dieser monoklonale Antikörper scheint somit ein neues Molekül in einigen der LH enthaltenden Zellen weiblicher Tiere aufzuzeigen (MONAGHAN et al., 1984).

E Thyreotrope Zelle = TSH-Zelle

a. Häufigkeit und Verteilung:

Nach BOWIE et al. (1973) kommen kleine, runde, ovale oder sternförmige TSH Zellen seltener als große polyhedrale TSH Zellen vor.

Die prozentualen Angaben über die Häufigkeit von TSH Zellen variieren ganz erheblich: SURKS/DE FESI (1977) geben die Häufigkeit thyreotroper Zellen in der P.D. mit $10,7\% \pm 1,75$ an, hingegen COSTOFF (1973) die TSH Zelle als die am wenigsten häufige Zelle mit nur 1-2% beschreibt, MESSIER (1965) mit 0,6% - 1,8% und STRATMANN et al. (1972) mit 3% - 4%.

Nach dem Verteilungsmuster NAKANES (1968) sind immunreaktive TSH Zellen vor allem im Zentrum der Drüse zu finden. Nach BAKER/YU (1971a), die die Verhältnisse etwas differenzierter beschreiben, kommen die TSH Zellen am zahlreichsten im antero-medianen und im ventralen Bereich des lateralen Teils der P.D. neben der P.I. vor, jedoch seltener in der dorsozephalen Region. Zwischen den Geschlechtern bemerken die Autoren keinen auffallenden Unterschied in der Verteilung der TSH Zellen.

COSTOFF (1973) beschreibt die thyreotropen Zellen vor allem im mittleren zentralen und mittleren lateralen Anteil der Drüse.

b. Geschlechtsunterschiede:

Die Anzahl thyreotroper Zellen ist in den Geschlechtern ähnlich. Jedoch bei einigen weiblichen Ratten scheinen TSH Zellen größer zu sein und eine intensivere Färbung aufzuweisen. Dies korreliert mit der Beobachtung von

D'ANGELO (1968), der eine allerdings statistisch nicht signifikant höhere Konzentration von TSH in weiblichen Ratten finde (BAKER/YU, 1971a).

c. Morphologie:

TSH Zellen entfalten beträchtliche Unterschiede in ihrer Morphologie (BOWIE et al., 1973).

Die Zellen werden als irregulär bis sternförmig (FARQUHAR/RINEHART, 1954; NAKANE, 1970; BOWIE et al., 1973; YOSHIMURA/NOGAMI, 1980), winkelig (MORIARTY, 1973; COSTOFF, 1973; FARQUHAR et al., 1975; MORIARTY/TOBIN, 1976; GROSS, 1983), polyhedral (NAKANE, 1970/1971; BAKER/YU 1971a; MORIARTY, 1973; BOWIE et al., 1973, YOSHIMURA/NOGAMI, 1980; GROSS, 1983) oder rund bis ovoid (BOWIE et al., 1973; MORIARTY/TOBIN, 1976) beschrieben. BOWIE et al. (1973) unterscheiden 2 Typen thyreotroper Zellen:

1. große Zellen von polyhedraler Gestalt, die in einem Zellverband oder entlang von Kapillaren lokalisiert liegen,
2. kleinere Zellen von eher runder, ovoider bis sternförmiger Form.

BAKER/YU (1971a) berichten, daß der Hauptteil der Zelle innerhalb eines Zellverbandes gelegen ist, und von zytoplasmatischen Fortsätzen, die Kontakt zu Kapillaren suchen. Wie BOWIE et al. (1973) sprechen auch YOSHIMURA/NOGAMI (1980) von 2 TSH Zellformen:

1. große polygonale oder polyhedrale Formen,
2. sternförmige Zellen mit Fortsätzen, die benachbarte Zellen umfassen.

In Bezug auf die Granulagröße stellen COSTOFF (1973), FARQUHAR et al. (1975), MORIARTY/TOBIN (1976) überein-

stimmend fest, daß TSH Zellen die kleinsten Granula im Vergleich zu anderen Zelltypen beinhalten. Aber die Angaben über die Granuladurchmesser der TSH Zellen variieren doch um einiges. FARQUHAR/RINEHART (1954), FARQUHAR et al. (1975) messen 140 nm, KUROSUMI (1968) 100 - 150 nm, SIPERSTEIN/MILLER (1970), NAKANE (1970) 100 - 150 nm, COSTOFF (1973) 40 - 150 nm (Mittelwert 130 nm), NAKANE (1975) 150 - 200 nm, MORIARTY/TOBIN (1976) 60 - 180 nm, TOUGARD et al. (1980) 80 - 200 nm.

Die Granula sind entlang der Plasmamembran in der Zellperipherie aufgereiht in zwei oder mehr Reihen (NAKANE, 1970; COSTOFF, 1973; FARQUHAR et al., 1975), jedoch NAKANE (1975), MORIARTY (1976), BUGNON et al. (1977) beschreiben sie auch über das Zytoplasma verstreut. Auch YOSHIMURA/NOGAMI (1980) berichten von reichlich diffus verteilten Sekretionsgranula, die rauh, rund und von variabler Größe sind. Die größten sind im Durchmesser identisch mit denen der ACTH Zellen. Viele Granula erscheinen als Vesikel mit dichtem Kern. Diese im Inneren verdichteten Granula beschreibt auch NAKANE (1970/1971) als "hofartig". SIPERSTEIN/MILLER (1970) konnten jedoch zeigen, daß dieser "zentrale Kern" infolge der angewandten Fixationsmethode mit Osmiumtetroxiden auftritt.

Das rER der TSH Zelle ist bläschenförmig erweitert und über das Zytoplasma verteilt (MORIARTY, 1973; COSTOFF, 1973). Mit Hilfe seiner Studien über die Auswirkungen von Fixation und Einbettung stellt MORIARTY fest, daß im rER in intrazisternalen Granula β -TSH gestapelt wird. Dies läßt auf eine Rolle des rER in den letzten Stadien der Synthese und Verpackung des Hormons schließen (MORIARTY, 1976).

Über die anderen Zellorganzellen liegen nur spärliche Informationen vor. Die wenigen Mitochondrien (YOSHIMURA/

NOGAMI, 1980) sind ovoid oder rund und weisen eine helle Matrix auf (MORIARTY, 1973). Der Golgiapparat ist neben dem Kern lokalisiert und obwohl reichlich klein, erscheint er doch proportional zum Zellvolumen. Blasen und Vakuolen, gewöhnlich abgeflacht, und kleine Granula in verschiedenen Formationsstadien werden innerhalb des Golgi-Komplexes gefunden (COSTOFF, 1973).

In einer späteren Studie von YOSHIMURA et al. (1982) kommen die Autoren, ähnlich wie schon BOWIE et al. (1973) und YOSHIMURA/NOGAMI (1980) zu dem Schluß, daß die TSH Zelle keinen einzelnen Zelltyp repräsentiert, sondern aus einer Variation verschiedener Zelltypen besteht, die in Abhängigkeit vom Lebensalter der Ratte unterschiedlich häufig auftreten. So beobachteten die Autoren in 10-20 Tage alten Ratten unreife Zellen, die sich mit Anti-Ratten- β -TSH Seren anfärben. Bei diesen Zellen handelt es sich um kleine, ovale oder polygonale Formen mit Sekretionsgranula kleiner als 50 nm, die entlang der Plasmamembran angeordnet sind. Weitere Organellen sind nur spärlich enthalten. Weiterhin werden auch große polygonale bis sternförmige Zellen, die gelegentlich unreife azidophile Zellen umgreifen, beschrieben. Sie bilden zuweilen Zellhaufen und enthalten wenige 50 - 100 nm große Granula, die prinzipiell an der Zellperipherie lokalisiert sind. Die Populationshäufigkeit der großen polygonalen bis sternförmigen Zellen nehmen in älteren, reiferen Ratten mit einem Lebensalter von 60 Tagen erheblich zu. Diese noch nicht ganz reifen Zellen enthalten jetzt elektronendichte wenige Granula mit einem etwas umfangreicheren Durchmesser von 100 - 150 nm. Die Granula akkumulieren nach wie vor am Zellrand. Neben wenigen ovalen, noch unreifen TSH Zellen, die ebenfalls noch in 60 Tage alten Ratten vorkommen, wird das Bild von der häufigsten TSH Zellform geprägt: große, sternförmige, reife Zellen, die azidophile Zellen

umfassen, und Granula mit 100 - 150 nm Durchmesser beinhalten. Diese sternförmigen TSH Zellen werden charakterisiert durch ein dichtes Arrangement paralleler Reihen rER oder zisternenartig erweiterten rER. Letzteres geben der Zelle ein bläschenartiges Aussehen.

In Gruppen oder isoliert gelegene längliche TSH Zellen und große ovale TSH Zellen, beide mit Sekretionsgranula in der Größe von 150 - 250 nm, werden ebenfalls sparsam beobachtet. Letztere ähneln in ihrer Ultrastruktur den gonadotropen Zellen (YOSHIMURA et al., 1982).

d. Autorendiskussion:

Wie später in der Diskussion noch näher ausgeführt (s. S. 135), bestehen z.T. Zweifel über die Spezifität mancher Antiseren und damit über die sichere Identifizierung des jeweiligen Zelltyps. So berichtet NAKANE (1970/1971) über keine Immunabsorptionskontrollen seiner Antiseren. Da aber bekannt ist, daß die Antiseren Kreuzreaktionen zu LH bilden können, kann man nicht sicher die von NAKANE beschriebene Zelle als TSH Zelle bezeichnen, da sie genauso LH enthalten könnte (MORIARTY, 1973). Deshalb fordert MORIARTY (1973) die Anwendung spezifischer Antiseren und angemessene, sorgfältige Immunabsorptionskontrollen. MORIARTY (1973) hebt hervor, daß BAKER/YU (1971a) ausgedehnte immunhistochemische Studien und mehr Spezifitätskontrollen aufweisen und die TSH Zellanfärbbarkeit unter verschiedenen zytophysiologischen Bedingungen und Experimenten geprüft haben (BAKER/YU, 1971a/b).

Die Studien der bisher erwähnten Autoren führen zu der weitgehendst akzeptierten Auffassung "one-cell - one-hormone" (SOJI et al., 1977). Experimente von SOJI et al. (1974, 1977) führen aber zu einer gänzlich widersprüch-

lichen Hypothese, nämlich, daß die 3 klassischen basophilen Zellen TSH, LH und FSH (von SOJI et al., 1977 als Typ II, III und IV Zelle bezeichnet) nicht unabhängig voneinander zu betrachten sind, sondern, daß ihre Gestalt und Eigenschaften in Abhängigkeit von unterschiedlichen Stadien innerhalb ihres Sekretionszyklus modifiziert werden. Demnach erfüllen die vorgeschalteten thyreotropen releasing Hormone (TRH) und luteotropen releasing Hormone (LRH) analoge morphokinetische Funktionen. Sie verwandeln den Typ II = klassische TSH Zelle in den Typ III = klassische LH gonadotrope Zelle; dieser wiederum ist es bestimmt, sich in den Typ II/IV zu verwandeln, um dann wieder zu der ursprünglichen Typ II Zelle im Laufe des Sekretionszyklus zurückzukehren. Nach Meinung der Autoren besteht der Sekretionszyklus demnach aus 4 Phasen: Synthese, Speicherung, Sekretion und Ruhephase. Der klassischen TSH Zelle (Typ II) sprechen die Autoren Synthese und Speicherungsfunktion zu. Ebenfalls sollen der Typ III, III/IV und IV Synthese und Speicheraufgaben erfüllen, hingegen der Zelltyp IV/II in die Sekretions- und Ruhephase involviert ist.

Über die Größe der Granula in TSH Zellen werden von den verschiedenen Autoren sehr unterschiedliche Angaben geäußert. Dies mag darauf zurückzuführen sein, daß nach den Beobachtungen von YOSHIMURA et al. (1982) verschiedene Typen von TSH Zellen mit einer erheblichen Variationsbreite der Granula existent zu sein scheinen: 50, 50 - 100, 100 - 150 und 150 - 250 nm. Eventuell decken sich die Größenangaben in der Literatur nicht, weil nur unvollständige Beobachtungen wiedergegeben werden, d.h., daß nicht immer sämtliche TSH Zellformen beschrieben worden sind (YOSHIMURA et al., 1982). Nach Meinung von YOSHIMURA et al. (1982) wird die unterschiedliche Größe der Sekretionsgranula im Golgi-Apparat während der Phase des Sekretionszyklus der TSH Zelle produziert.

Auch über die Verteilung der Granula differieren die Meinungen. YOSHIMURA et al. (1982) erklären dies damit, daß einige Autoren entweder die unreifen kleinen ovalen oder sternförmigen Zellen mit einer peripheren Anordnung von Sekretionsgranula beobachten und, daß die anderen Autoren die großen sternförmigen TSH Zellen voll beladen mit Granula beschrieben haben.

F Nichtsekretorische, chromophobe Zelle

a. Häufigkeit:

Mit Routinfärbemethoden machen chromophobe Zellen 65% (FARQUHAR et al., 1975) bzw. ca. 50% in Abhängigkeit von Alter, Trächtigkeit und Funktionszustand der Zellen des Vorderlappens (SCHIEBLER, 1984) aus.

b. Morphologie:

Der Hauptteil der chromophoben Zellen wird durch "Follikular"- (=F-Zellen) bzw. "Follikular-Sternzellen" (=F-S-Zellen) bestimmt. LM stellen die F-Zellen einen inselartigen Zellhaufen mit undeutlichen Zellgrenzen dar. Diese Zellhaufen als Ganzes weisen die Form eines Zylinders, einer Ellipse, Kugel oder einer Spindel auf (NAGATA et al., 1980). Sie liegen über die ganze Drüse verstreut (YOSHIMURA et al., 1977b). Die Zellhaufen sind um ein Pseudolumen (NAGATA et al., 1980) oder entlang von kleinen Gängen oder Follikel (COSTOFF, 1973; FARQUHAR et al., 1975), welche meist erst elektronenmikroskopisch sichtbar werden, angeordnet, so daß von der Bildung von Mikrofollikel gesprochen wird (SIPERSTEIN/MILLER, 1970) und die Herkunft des Namens verständlich macht. Die Lumina sind von unterschiedlicher Größe und Gestalt, manchmal zentral erweitert, rund, länglich, gebogen oder durch nebeneinander liegende Plasmamembranausläufer in 2 oder 3 Kompartimente geteilt (YOSHIMURA et al., 1977a, c; NAGATA et al., 1980). Nach COSTOFF (1973) sind sie gewöhnlich mit Kolloid gefüllt und als Pseudofollikel oder Pseudolumen zu bezeichnen, da keine Basalmembran die Follikelwand umgibt. Kolloides Material hat auch FARQUHAR (1957) in den Follikeln beobachtet.

Die F-Zellen stellen sich wie folgt dar: Die äußere Gestalt der F-Zelle erscheint klein und unregelmäßig (YOSHI-

MURA et al. (1977a) und wird durch schlanke, zytoplasmatische Arme charakterisiert, die sich zwischen die benachbarten Zellen legen (FARQUHAR et al., 1975). Nach FARQUHAR et al. (1975) und VILA-PORCILE (1972) unterscheidet sich die Oberflächenmembran der F-Zellen von den Sekretionszellen durch einen ausgeprägten Glykoprotein-Zellmantel. Dieses Zellmaterial ist an der dem Lumen zugewandten Seite besonders ausgeprägt.

Die beschriebenen Zellen sind durch Desmosomen (COSTOFF, 1973; YOSHIMURA et al., 1977c) oder junktionale Komplexe (Zonula occludentes) (YOSHIMURA et al., 1977a, c) miteinander verbunden. FARQUHAR et al. (1975) spricht ebenfalls von junktionalen Komplexen, die die Zellen nahe der luminalen Oberfläche miteinander verbinden, jedoch schließen diese "Junktions" die interzellulären Spalten nicht komplett ab. Charakteristisch für die F-Zellen ist ihr am apikalen Pol lokalisierter Besatz mit Mikrovilli oder Zilien, die in das Lumen des Pseudofollikels hineinreichen (FARQUHAR, 1957; SIPERSTEIN/MILLER, 1970; COSTOFF, 1973; YOSHIMURA et al., 1977a). Eine große Mehrzahl der F-Zellen gehört zu dem Mikrovilli-Typ, eine begrenzte Anzahl zu dem Zilien-Typ (YOSHIMURA et al., 1977a). Bei entsprechender Vergrößerung zeigt sich im Querschnitt, daß die Zilien 2 zentrale Filamente enthalten, die von 9 doppelten umgeben sind (YOSHIMURA et al., 1977a). Dieses 9+2 Muster beobachtet auch COSTOFF (1973).

Einheitlich berichten einige Autoren über das Fehlen von Granula und das Vorkommen zahlreicher Polysomen (FARQUHAR et al., 1975; YOSHIMURA et al., 1977a; NAGATA et al., 1980). Viele freie Ribosomen liegen über die elektronendichte Zytoplasmamatrix verstreut (COSTOFF, 1973; YOSHIMURA et al., 1977a; NAGATA, 1980). FARQUHAR et al. (1975) beobachten Beta-Partikel aus Glykogen, häufige

Fettropfen und eine mäßige Anzahl anderer Zellorganellen und YOSHIMURA et al. (1977a) gelegentlich feines, tubuläres ER und einen nicht prominenten Golgi-Apparat. NAGATA et al. (1980) interpretiert die zahlreichen freien Ribosomen, Mikrofilamente und die spärlichen parallelen Reihen ER als ein Symbol für die Unreife dieser Zellen. Auch YOSHIMURA et al. (1977b) ist dieser Ansicht, unterstützt durch die Beobachtung, daß auch noch in 40 Tage alten Ratten die Unreife dieser Zellen durch zahlreiche Ribosomen und Polysomen demonstriert wird. Im Gegensatz zu anderen Autoren differenzieren YOSHIMURA et al. (1977b) 2 Arten von F-Zellen in den Zellhaufen, die um ein Pseudolumen angeordnet sind:

- a. F-Zellen ohne Granula, wie oben beschrieben,
- b. F-Zellen mit kleinen Granula, die einen Durchmesser von 50 - 150 nm aufweisen. Dieser letzte Zell-Typ wird auch als "zweifelhafte" (engl.: "ambiguous") Zelle, dessen Entwicklungsrichtung ungewiß ist, bezeichnet.

Der zweite, eingangs erwähnte Typ chromophober, nicht sekretorischer Zellen stellt die Follikular-Sternzelle (F-S) dar. Im Gegensatz zu den F-Zellen, die integriert in einem Zellhaufen um ein Lumen herum angeordnet sind, liegen die F-S-Zellen vereinzelt unter den übrigen Parenchymzellen dar P.D.. Sie weisen dann sternförmige Gestalt auf und ihre miteinander anastomisierenden zytoplasmatischen Fortsätze bilden ein retikuläres Netzwerk (YOSHIMURA et al., 1977b, c). Ihre weitreichenden, dünnen Zellausläufer, nach COSTOFF (1973) 3 - 4 an der Zahl, umfassen z.T. azidophile Zellen. Sie können auf lichtmikroskopischer Ebene nicht von corticotropen Zellen unterschieden werden (NAGATA et al., 1980). Auch die F-S-Zellen weisen, mit Ausnahme des von NAGATA et al. (1980) beschriebenen 2., 3. und 4. Zelltyps (s. unten), keine Granula auf (COSTOFF, 1973; YOSHIMURA et al., 1977c, NAGATA et al., 1980).

NAGATA et al. (1980) differenzieren nun in Abhängigkeit von ihrer Feinstruktur 5 verschiedene Typen an F-S-Zellen. Gemeinsam ist ihnen ihre sternförmige Gestalt, bedingt durch zytoplasmatische Fortsätze, die die Tendenz zeigen, azidophile Zellen zu umfassen. Der erste, häufig vorkommende Typ ist eine agranulierte undifferenzierte Zelle, mit anastomisierenden Zytoplasmafortsätzen. Diese Zellen liegen nicht isoliert, sondern bilden ein Netzwerk. Freie Ribosomen und parallel verlaufende Reihen ER sind zahlreich, der Golgi-Apparat aber nur gering entwickelt. Die 2. Art der F-S-Zelle weist eine spärliche Granulation auf. Sie wird selten in der Drüse angetroffen. Die Granula sind 50 nm im Durchmesser und treten am Rande neben der Plasmamembran auf. Mit zunehmender Differenzierung nehmen die kleinen Granula an Größe und Zahl zu, wobei der unreife Charakter dieser Zellen durch reichlich parallel angeordnetes ER und freie Ribosomen bestehen bleibt. Der 3. vorherrschende Zelltyp der P.D. ist eine mäßig differenzierte Zelle. Die reihenförmige Anordnung der Sekretionsgranula, die wie eine Perlschnur aufgereiht entlang des Plasmalemmas liegen, weisen einen Durchmesser von 100 - 200 nm auf. Auch hier wird der eher unreife Charakter der Zelle durch die verschieden langgezogene, parallele Anordnung des ER dokumentiert. Die Feinstruktur dieses Zelltyps stimmt mit den von SIPERSTEIN/MILLER (1970) beschriebenen, typischen corticotropen Zellen überein, deren wichtigste Kriterien nach SIPERSTEIN/MILLER (1970) 1. die Sternform, 2. die Sekretionsgranula entlang der Plasmamembran und 3. die "Umarmung" der azidophilen Zellen sind. Beim 4. volldifferenzierten, seltener vorkommenden Zelltyp ist der gesamte Zellkörper ausgefüllt mit Sekretionsgranula und weist verlängerte Zytoplasmafortsätze zwischen den benachbarten Zellen auf. Die Erhaltung der parallelen Anordnung des ER weist darauf hin, daß diese Zelle in die Kategorie der Follikular-

Sternzelle gehört. Die Sekretionsgranula, 150 - 250 nm im Durchschnitt, werden auffällig häufig im Zytoplasma gespeichert. Diese Zelle ähnelt einer hypergranulierten corticotropen Zelle oder einer sternförmigen thyreotropen Zelle. Die Autoren dieses Artikels können auch nicht sicher diesen Zelltyp als corticotrope oder thyreotrope Zelle identifizieren.

Eine mögliche Übergangsform zwischen dem 3. und 4. Zelltyp zeigt eine Anhäufung der Granula in dem zytoplasmatischen Fortsätzen, nicht aber im zentralen Teil der Zelle. Diese Hypergranulation in den Zellausläufern, eine bessere Ausprägung des Golgi-Apparates und die typische "Umarmung" der azidophilen Zellen ist charakteristisch.

Der 5., ebenfalls vollendifferenzierte Zelltyp, weist eine Anzahl kleiner Sekretionsgranula mit geringer Dichte und einem Durchmesser von 100 nm auf. Die Granula scheinen im Zentrum der Zelle weniger zahlreich als in der Peripherie vorzukommen. Möglicherweise handelt es sich hier um den vorher beschriebenen 4. Zelltyp, in der Phase der Sekretfreisetzung, obwohl keine exozytotischen Sekretionsgranula entdeckt werden können. Auch hier kann die Zelle nicht eindeutig als thyreotrope oder corticotrope Zelle identifiziert werden.

Die Populationshäufigkeit der 5 verschiedenen Zelltypen nehmen nach NAGATA et al. (1980) in folgender Reihenfolge zu: 5., 4., 2., 1., 3. Zelltyp, d.h., die 1. und 3. Zellform dominiert in der P.D.. Hingegen der 5. und 4. Typ selten zu finden ist (NAGATA et al., 1980).

Neben den Follikular- und Follikular-Sternzellen rechnet man auch die "Randschichtzelle" zu den chromophoben, nicht

sekretorischen Zellen (siehe auch Kapitel "Hypophysenspalt"). Diese Zellen, auch als Epithelzellen bezeichnet, kleiden den der Hypophysenhöhle gegenüberliegenden Rand der P.D. aus. Es handelt sich durchwegs um säulenartige Zellen, die aber auch gelegentlich von mehr unregelmäßiger Kontur sein können. Ihre freien Oberflächen sind mit Mikrovilli oder Zilien besetzt. 2 benachbarte Zellen sind durch "tight junctions" miteinander verbunden. Die Basalseite der Zellen haftet dem unterliegenden Bindegewebe an. Diese Zellen entbehren unabhängig vom Alter und dem Geschlecht Granula, sind arm an tubulären ER, aber reich an freien Ribosomen und Polysomen; Kriterien, die ihre Unreife demonstrieren (YOSHIMURA et al., 1977a).

YOSHIMURA et al. (1977a) weisen auf die besonders ausgeprägte elektronenoptische Ähnlichkeit zwischen den Randzellen und den Follikularzellen der P.D. hin:

1. Besatz der freien Oberfläche mit zahlreichen Zilien und Mikrovilli,
2. Fehlen von Granula,
3. zahlreiche Ribosomen und Polysomen.

YOSHIMURA et al. (1977a) vermuten, daß diese Ähnlichkeit aus der engen Beziehung dieser Zellformen in der Entwicklung herrührt, nämlich, daß beide sich aus der Vorderwand der Rathkeschen Tasche gebildet haben.

COSTOFF (1973) beschreibt neben den F- und F-S-Zellen noch kleine, mittlere und pseudo-chromophobe Zellen. Die kleinen chromophoben Zellen sind durch einen prominenten Kern, umgeben von wenig Zytoplasma, charakterisiert. Die mittelgroße, chromophobe Zelle weist 2 - 3 mal mehr Zytoplasma auf, als der kleine Typ. Beiden (dem kleinen und mittelgroßen Typ) sind das Fehlen von Granula, das Vorkommen freier Ribosomen und ansonsten wenig entwickelte Zellorga-

nellen gemeinsam. Demgegenüber enthalten die pseudo-chromophoben Zellen einen gut entwickelten Golgi-Komplex und endoplasmatisches Retikulum. Das endoplasmatische Retikulum ist in Lamellenform angeordnet. In einigen Fällen können auch Granula beobachtet werden.

c. Autorendiskussion:

Sehr unterschiedliche Ansichten werden über den funktionellen Status der chromophoben Zellen geäußert. Selbst in den 5 verschiedenen chromophoben Zelltypen, die COSTOFF (1973) beschreibt, vermutet der Autor keine einheitlichen Funktionen:

So hält COSTOFF (1973) die kleinen, chromophoben Zellen für nicht aktive Stammzellen. Seine Hypothese sieht er unterstützt durch Arbeiten von SIPERSTEIN (1963), der nach Adrenalektomie ein Sinken der Anzahl kleiner, chromophober Zellen und einen Anstieg großer, chromophober Zellen beobachtet hat und daher vermutet, daß kleine, chromophobe Zellen sich in große chromophobe Zellen verwandeln. Diese auch als "Stammzellentheorie" bezeichnete Hypothese wendet der Autor auch auf die beschriebenen, mittelgroßen, chromophoben Zellen an, welche für eine weiterdifferenzierte kleine, chromophobe Zelle auf dem Weg zu einem granulierten Zelltyp gehalten wird. Den sternförmigen Zellen spricht er unterstützende oder metabolische Funktionen zu, die F-Zellen vermutet er in die ACTH-Synthese verwickelt und in den pseudo-chromophoben Zellen verbergen sich nach COSTOFF'S Meinung degranulierte, chromophile Zellen.

Diese 4 Theorien von der chromophoben Zelle als Stammzelle, Stützzelle, ACTH-Zelle oder degranulierte chromophile Zelle wird auch von verschiedenen anderen Autoren aufgegriffen. So vermutet auch SCHIEBLER (1984) in einem Teil der chromophoben Zellen teilweise degranulierte chromophile

Zellen, da es sich gezeigt hat, daß die meisten chromophoben Zellen, wenn auch lichtmikroskopisch nicht sichtbar, jedoch elektronenmikroskopisch sehr wohl Sekretionsgranula aufweisen. Zu der Theorie der ACTH produzierenden, chromophoben Zelle führen v. a. Veränderungen solcher nach Adrenalektomie. So stellen einige Autoren übereinstimmend eine Hypertrophie, Zunahme in Größe und Zahl dieser Zellen, als auch eine vermehrte Kolloidspeicherung in den Follikeln fest (FARQUHAR, 1957; COSTOFF, 1973; DELLMANN/BROWN, 1976).

Diese Theorie wird allerdings von SIPERSTEIN/MILLER (1970) abgelehnt, da experimentelle Bedingungen, wie chronische Hemmung der ACTH Produktion durch Cortisonabgaben keine Veränderungen hervorrufen. Die Theorie von der Stützzelle vertritt auch SCHIEBLER (1984). Er sieht in den sternförmig verzweigten Zellen Stützzellen im retikulohistiozytären System, die wahrscheinlich auch Makrophagenfähigkeiten besitzen. Am häufigsten wird die Hypothese der undifferenzierten Stamm- oder Reservezelle aufgeführt. YOSHIMURA et al. (1977a) gehen davon aus, daß es sich bei der Follikularzelle um eine primitive und undifferenzierte Zelle mit mitotischer Aktivität ohne Granulation und Zelldifferenzierung handelt. In der Studie von YOSHIMURA et al. (1977b) zeigen die Autoren zwei mögliche Wege der Differenzierung der F-Zelle auf. Der eine Weg ist eine Differenzierung von Follikularzellen zu den Follikular-Sternzellen, die dann ein retikuläres Netzwerk durch den Hypophysenvorderlappen bilden. Auf dem anderen Wege bilden die Zellen in der Peripherie einer Haufenformation nach Beendigung ihrer Mitose Granula, um sich dann über ein Zwischenstadium, der sogenannten "ambiguos" (=zweifelhafte) Zelle, in unreife, azidophile oder basophile Zellen zu verwandeln. Auch NAGATA et al. (1980) gehen davon aus, daß die Follikularzellen ein "Erneuerungszentrum" für das Parenchym

der Hypophyse nach der Geschlechtsreife darstellen, indem beide, azidophile wie basophile Zellen sich von den Follikularzellen her entwickeln, mit stufenweiser Granulation reifen, um dann als gealterte Zelle zu degenerieren. Den 5 von NAGATA et al. (1980) beschriebenen, verschiedenen Follikular-Sternzelltypen allerdings können sie isoliert keine Funktionsstadien zuschreiben. Die Autoren weisen aber auf die Möglichkeit hin, daß die hyper- und später degranulierte Follikular-Sternzelle die Funktionsphase der Stapelung bzw. Freisetzung von Granulainhalt bedeuten mag, fordern aber noch weitere immunhistochemische Untersuchungen zur genauen Identitätsbildung dieser Zellen, die z.T. corticotrope oder thyreotrope Zellen darstellen könnten (NAGATA et al., 1980).

Eine weitere Studie von YOSHIMURA et al. (1977c) ist in zweierlei Hinsicht interessant: sie schildert die Ergebnisse nach Thyroidektomie, die zum einen des Autors Hypothese von der Follikularzelle als Regenerations- oder Stammzelle unterstützt, zum anderen stellt sie die Identität der Sipersteinschen corticotropen Zelle (SIPERSTEIN/MILLER, 1970) als Ursprung für ACTH in Frage. So machen YOSHIMURA et al. (1977c) die Beobachtung, daß F-S-Zellen nach Thyroidektomie zunehmende, periphere Granulation entwickeln und letztendlich als Vorläufer der Sipersteinschen Zelle zu werten sind. Ihrer Hypothese nach, schreitet die Differenzierung über die Follikular-Sternzelle zur Sipersteinschen (S-Zelle) und letztendlich zur TX = thyroidektomierten Zelle fort. Aus diesem Grund repräsentiert nach Meinung der Autoren die "Sipersteinsche Zelle" einen basophilen Zelltyp (YOSHIMURA et al., 1977c)!

2. HYPOPHYSENSPALT

a. Morphologie

Der Hypophysenspalt ist ein bei Ratten, Mäusen, Kaninchen, Katzen und Hunden, nicht jedoch beim Menschen erhaltenes Residuallumen der Rathke'schen Tasche (VANHA-PERTTULA/ARSTILA, 1970; COSTOFF, 1973; CHATTERJEE, 1975a; KNOCHE, 1979). Dieser ausgedehnte, über das ganze Leben bestehen bleibende Spalt, trennt die Pars distalis (P.D.) von der Pars intermedia (P.I.). (VANHA-PERTTULA/ARSTILA, 1970; COSTOFF, 1973; CIOCCA/ GONZALEZ, 1978;). Dieser auch als Hypophysenhöhle bezeichnete Spalt enthält kolloides Material (VANHA-PERTTULA/ARSTILA, 1970; COSTOFF, 1973; CIOCCA/ GONZALEZ, 1978; STOECKEL et al, 1981), amorphe Substanzen (STOECKEL et al, 1981) und Zelltrümmer (VANHA-PERTTULA/ARSTILA, 1970; CIOCCA /GONZALEZ, 1978). Das Kolloid erscheint homogen, mäßig elektronendicht und umgibt gelegentlich Zellen, die sich in verschiedenen Stadien der Loslösung aus dem ursprünglichen Zellverband präsentieren (CIOCCA /GONZALEZ, 1978). Diese Zelltrümmer lassen Charakteristika zweier Zelltypen erkennen: Epithelzellen und Sekretionszellen. In einigen Fällen enthält das Zytoplasma der losgelösten Zellen gut differenzierte Organellen und der Kern ist gerade noch sichtbar. Auch lysosomenähnliche Körper und große Vakuolen fallen auf (CIOCCA /GONZALEZ, 1978). Die mitotischen Figuren, die in den abgelösten Zellen beobachtet werden, lassen vermuten, daß sie noch im Lumen des Hypophysenspaltes proliferieren können (STOECKEL et al, 1981). Mit Zunahme der Degradierung wächst die Elektronendichte des Zelltrümmermaterials (CIOCCA /GONZALEZ, 1978).

Der Hypophysenspalt, an dem es Vorder- und Hinterwand zu unterscheiden gilt (VANHA-PERTTULA /ARSTILA, 1970; CIOCCA/ GONZALEZ, 1978) wird durch Epithelzellen ausgekleidet (CIOCCA /GONZALEZ, 1978; STOECKEL et al, 1981).

Sie werden auch als Randzellen (KUROSUMI et al, 1962) oder Spaltzellen (COSTOFF, 1973) bezeichnet. Nach KUROSUMI et al., (1962), handelt es sich bei den Randzellen um eine Schicht azidophiler, manchmal schwach positiv PAS - reagierender Zellen, die abgeflacht (KUROSUMI et al., 1962; MORIARTY/HALMI, 1972a) gelegentlich säulenartig (KUROSUMI et al., 1962) oder isoprismatisch (MORIARTY/HALMI, 1972a) geformt sind. COSTOFF (1973) hingegen beschreibt sie als chromophobenähnliche 1-3 schichtige Zelllage. VANHA-PERTTULA/ARSTILA, (1970), CIOCCA/GONZALES (1978) und CIOCCA (1980) schildern differenziert das Epithel von Vorder- und Hinterwand: Die Vorderwand des Hypophysenspaltes, konkav gewölbt, weist eine glatte Oberfläche auf (CIOCCA, 1980). Sie steht, ohne trennende Basalmembran, in engem Kontakt zu den Parenchymzellen der P.D. (VANHA-PERTTULA /ARSTILA, 1970). Die Form der Epithelzellen wird als polygonal (CIOCCA, 1980) oder als einfache Schicht abgeflachter bis spindelförmiger Zellen geschildert, die in lateraler und rostraler Ausdehnung mehr isoprismatische Gestalt annehmen (VANHA-PERTTULA /ARSTILA, 1970). Die Epithelzellen oder ihre dünnen Zellausläufer stehen durch junctionale Komplexe in Verbindung. Zwischen Epithelzellen und Parenchymzellen existieren keine derartigen Verknüpfungen. Vereinzelte Desmosomen treten auf. Desmosomen beschreibt auch COSTOFF (1973) junctionale Verbindung wie "tight junctions" oder "zonula adhaerentes" STOECKEL et al., (1981). Zwischen den junctionalen Komplexen erscheinen die Interzellularspalten weit; sie enthalten homogenes Material, welches dem Kolloid des Hypophysenspaltes ähnelt. Ähnlich sind auch die Interzellularspalten zwischen Epithel und Parenchymzellen angelegt. Gewöhnlich sind die Epithelzellen von den unterliegenden Kapillaren durch ein oder zwei Schichten Parenchymzellen getrennt. Manchmal jedoch senden die Epithelzellen Prozesse bis zu der Basalmembran der umgebenden Kapillaren aus und

in anderen Fällen liegen die Kapillaren direkt unter dem Epithel. Die Kerne der Epithelzellen der Vorderwand sind länglich oder oval und enthalten 1 oder 2 Nucleoli (VANHA-PERTTULA/ARSTILA, 1970).

Im Gegensatz zur Vorderwand ist die Hinterwand von den Parenchymzellen der P.I. durch eine 0,3-0,4 μ dicke Basallamina getrennt. Zwischen Basallamina und Parenchymzelle wiederum tritt zeitweilig ein Interzellularspalt von ca. 0,5 μ auf. Das flache oder isoprismatische Epithel besteht gewöhnlich aus einer einschichtigen Zelllage. Hier und da ist das Epithel 2-3 Zellen dick. Die Epithelzellen sind ähnlich wie an der Vorderwand durch junktionale Komplexe verbunden. Die Interzellularspalten erscheinen z.T. ausgeprägter als an der Vorderwand. Die Kerne der Epithelzellen der Hinterwand, rund oder oval, ähneln in ihrer Ultrastruktur denen der Vorderwand (VANHA-PERTTULA/ARSTILA, 1970).

Die Oberfläche des Epithels sowohl in der Vorder- als auch Hinterwand sind mit Mikrovilli und manchmal, besonders an der Hinterwand, mit Zilien (9+2 Muster) besetzt. Zellen mit Zilien nehmen eher eine mehr säulenförmige als isoprismatische Gestalt an (VANHA-PERTTULA/ARSTILA, 1970). Auch KOBAYASHI (1968), COSTOFF (1973), YOSHIMURA et al. (1977a) und CIOCCA (1980) haben Randschichtzellen besetzt mit Mikrovilli und Zilien beobachtet und beschrieben. CIOCCA (1980) differenziert an der Hinterwand folgende 4 Randschichtzellen:

1. Zellen mit zahlreichen Mikrovilli,
2. Zellen mit glatter Oberfläche,
3. Zellen mit wenigen Mikrovilli, die vorwiegend an der Grenze zur Nachbarzelle lokalisiert sind,
4. Zellen, besetzt mit Zilien.

Die Zellorganellen der Randschichtzellen sind gering entwickelt (STOECKEL et al., 1981; COSTOFF, 1973).

Die Mitochondrien präsentieren sich als rund oder kurze Stäbe mit diskontinuierlichen Cristae (VANHA-PERTTULA/ARSTILA, 1970, COSTOFF, 1973). Die nicht sehr dichte zytoplasmatische Matrix enthält häufiger auch Lysosomen (VANHA-PERTTULA/ARSTILA, 1970, COSTOFF, 1973). STOECKEL et al. (1981) beobachten reichliche Mikrofilamente als auch Mikrotubuli im Zytoplasma dieser Zellen. Zahlreiche freie Ribosomen (COSTOFF, 1973), kärgliches raues ER und ein unauffälliges Golgi System beschreiben VANHA-PERTTULA/ ARSTILA (1970). Die Epithelzellen der Vorderwand und Hinterwand enthalten einige Vakuolen mit einem Material, welches möglicherweise in Beziehung zu dem Kolloid des Residuallumens steht (VANHA-PERTTULA / ARSTILA, 1970).

b. Autorendiskussion:

Über den Ursprung des kolloiden Materials im Hypophysenspalt sind unterschiedliche Vermutungen geäußert worden, ohne daß von gesicherten Erkenntnissen die Rede sein kann. Weitgehendst Übereinstimmung besteht aber dahingehend, daß es sich um kein Sekretionsprodukt aus den Epithelzellen handelt (STOECKEL et al., 1981). Auch die chemische Konstitution des Kolloids ist nur unzureichend bekannt (VANHA-PERTTULA/ARSTILA, 1970; CIOCCA/ GONZALES, 1978). Als einziger Autor beschreibt Lewis et al. (1937) ein Hormon in dem Kolloid melanotropin stimulierendes Hormon (MSH). FERRER (1956), RAPP/ BERGON (1977) haben durch histochemische und elektrophoretische Methoden Glykoproteine aufgedeckt. Dem gegenüber halten KUROSUMI et al. (1961/1962) das Kolloid für eine neurosekretorische Substanz, die von Axonen, die in der P.I. enden, freigesetzt werden und von Interzellularspalten zum Lumen des Hypophysenspalt transpor tiert werden. Außerdem vermuten diese Autoren, daß die Sekretionsprodukte der Zellen der P.I. ebenfalls im Hypophysenspalt auftreten. Wie auch schon FERRER (1956) nach

lichtmikroskopischen Studien vermutet, daß das Kolloid Reste zerstörter azidophiler oder basophiler Zellen und Transsudat von Plasma aus den Gefäßen darstellt, kommen auch die Autoren VANHA-PERTTULA/ARSTILA (1970), CIOCCA/GONZALEZ (1978) zu der Ansicht, daß das Kolloid durch losgelöste adeno-hypophysäre Zellen gebildet wird. Jedoch schließen letztere Autoren die Möglichkeit, daß das Kolloid noch andere Komponenten, so z.B. Hormone beinhaltet, nicht aus. Durch experimentelle Bedingungen wie Hemmung der Schilddrüsenaktivität, Adrenalektomie, Kastration u. ä. kann die Produktion des kolloiden Materials gesteigert werden (CIOCCA/GONZALEZ, 1978).

Verschiedene Autoren (VILA-PORCILE, 1972; DINGEMANS/FELTKAMP, 1972; YOSHIMURA et al., 1977a) haben auf die strukturelle Ähnlichkeit zw. den jeweiligen Höhlen auskleidender Rand- und Follikularzellen der P.D. hingewiesen. Über die Beziehung dieser beiden Zellformen zueinander existieren 2 Theorien: SANO / SASAKI, (1969), DINGEMANS/ FELTKAMP, (1972) interpretieren die Follikel als kleine Überreste der Rathke'schen Tasche, welche sich im Laufe des fetalen Lebens vom Hypophysenspalt isolieren. Demgegenüber postuliert VILA-PORCILE (1972) die Kontinuität des Follikularlumens mit dem Hypophysenspalt, die ein dreidimensionales Netzwerk von Höhlen formt. Auch die Beobachtungen von CIOCCA/GONZALEZ (1978) unterstützen die Ansicht, daß es sich um ein durchgehendes anastomisierendes Höhlensystem handelt.

Die Randschichtzellen oder Spaltzellen können als Quelle für MSH oder ACTH Produktion ausgeschlossen werden, da sie sich weder mit immunreaktiven Antiseren anfärben lassen, noch irgendwelche Effekte auf Adrenalektomie oder Cortisonverabreichung zeigen (BAKER / DRUMMOND, 1972; KRAICER et al., 1973; NAIK, 1973b). Auf Grund der morphologischen Charakteristika der Epithelzellen, insbesondere der geringeren Entwicklung der Organellen, erwägen VANHA-PERTTULA / ARSTILA,

(1970), daß die Epithelzellen mit dem aktiven Transfer und/oder Beseitigung des Kolloids im Zusammenhang stehen. Diese Hypothese wird unterstützt durch den Reichtum an Mitochondrien und mit der ausgeprägten histochemischen Reaktion auf mitochondriale "Marker Enzyme", die beweisend für die Zellaktivität stehen. Ebenfalls die Beobachtung der großen Kolloid enthaltenden Vesikel in diesen Zellen, die lysosomalen dichten Körper und multivesikulären Körper lassen vermuten, daß das interzelluläre Kolloid in diesen Zellen verarbeitet wird (VANHA-PERTTULA/ARSTILA, 1970). Weiterhin spricht die Anwesenheit zahlreicher primärer und sekundärer Lysosomen (VANHA-PERTTULA/ARSTILA, 1970) als auch die hohe oxidative Enzymaktivität, die sowohl von VANHA-PERTTULA (1966) als auch HOWE/THODY (1968) u. THODY (1969) festgestellt worden ist, für die Beseitigung des Kolloids durch das Epithel. Die Enzyme nügen zur Verdauung der kolloidalen Lipid-Komponenten beitragen (KUROSUMI et al., 1962). Es ist interessant, daß die Enzymaktivität im Epithel der Hinterwand höher als in der Vorderwand ist (VANHA-PERTTULA/ARSTILA, 1970). Den Zilien im Hypophysenspalt kommt evtl. eine mobile Funktion zu: So beobachten KUROSUMI et al. (1961) und CARPENTER (1962) Bewegungen der Zilien im Hypophysenspalt. Auch WHEATLEY (1967) postuliert für Zilien eine mobile Rolle entweder in der Mitose oder auch beim Transport von Material aus dem Interzellulärspalt in das Lumen.

3. PARS INTERMEDIA

a. Allgemeines

Die Pars intermedia (P.I.) der Adenohypophyse wird charakterisiert durch ihre kompakte avaskuläre Struktur und durch ihre reichlich und diffuse Innervation (NAIK, 1973a/b; STOECKEL et al., 1981). Sie ist von der Pars distalis (P.D.) auf der einen Seite durch den Hypophysenspalt getrennt und auf der anderen Seite häufig mit der Neurohypophyse verwebt (STOECKEL et al., 1981). Bei einer Toluidin - Blau Färbung wird die Unterteilung der P.I. in diskrete Läppchen verschiedener Größe deutlich. Die Lobuli sind von gefäßführendem Bindegewebe umgeben. Die Gefäße penetrieren aber nicht zwischen die Parenchymzellen (DE BOLD et al., 1980). Auffällig und ungewöhnlich für ein endokrines Organ ist die Avaskularität, welches zu der Frage führt, wie Ernährung, Hormonabgabe usw. geregelt sind (DE BOLD et al., 1980). DE BOLD et al. (1980) zeigen auf, daß Transporte über ein Kanalsystem dazu dienen, den Anschluß an die allgemeine Zirkulation herzustellen. Durch eine extrazelluläre Markierung mit "Horseradish peroxidase (HRP)" und "ruthenium red (RR)" gelingt es DE BOLD et al. (1980) zwischen den Parenchymzellen der P.I. die Komplexität eines dualen Kanalsystems aufzuzeigen. Die Existenz eines Kanalsystems ist auch schon von HOWE/MAXWELL (1968) beobachtet und beschrieben worden.

b. Morphologie

Klassische Beschreibung der P.I., die auf herkömmliche Färbemethoden zurückzuführen sind, heben neben den, den Hypophysenspalt auskleidenden Zellen (siehe Kapitel "Hypophysenspalt") 2 verschiedene Zelltypen hervor: helle und dunkle Zellen (DUCHEN, 1962; KUROSUMI et al., 1962; KOBAYASHI, 1965; WINGSTRAND, 1966; HOWE/THODY, 1968/1969; NAIK, 1973a/b). Der helle Zelltyp wird auch als Typ I Zelle

bezeichnet; er färbt sich nicht so intensiv mit PAS an wie die dunkle Zelle, die auch als Typ II bezeichnet wird (COSTOFF, 1973). Typ I u. II sind vornehmlich in der zentralen Region der P.I. angeordnet (COSTOFF, 1973). Quantitativ macht der Typ I ca. 70% der Zellen der P.I. aus (COSTOFF, 1973) und stellt damit, wie von den Autoren übereinstimmend berichtet wird, den häufigsten Zelltyp der P.I. dar (KUROSUMI et al. 1962; DUCHEN, 1962; HOWE /THODY, 1968 1969; NAIK, 1973b).

Die Typ I Zellen sind von mittlerer Größe, würfelförmiger (COSTOFF, 1973), polyhedraler (MORIARTY/HALMI, 1972a) oder polygonaler (DUCHEN, 1962; KUROSUMI et al., 1962; HOWE/THODY, 1968/1969; HOWE, 1973; NAIK, 1973b) bis ovaler Gestalt (NAIK, 1973b). Der Kern ist groß, bläschenförmig und rund (COSTOFF, 1973; KUROSUMI et al., 1962; HOWE/THODY, 1968/1969). Die Granula sind von unterschiedlicher Größe, Gestalt und Elektronendichte und wie auch verschiedene Vesikel, über das ganze Zytoplasma verstreut, z.T. aber auch an einem Pol der Zelle lokalisiert. Der Durchmesser der Vesikel u. Granula variiert von 70 bis 346 nm (HOWE /MAXWELL, 1968; PORTE et al., 1971; MORIARTY /HALMI, 1972a). Die Akkumulation der Granula an einem Zellpol hat auch COSTOFF (1973) beobachtet, beschreibt aber ihre Lokalisation ansonsten im Bereich der Zellmembran. Entsprechend COSTOFF'S Beobachtungen sind die Granula dieses Zelltyps in der Regel von gleichmäßiger Größe und weisen einen Durchmesser zw. 300 bis 350 nm auf. Doch findet er auch verschiedene Zellen, in denen runde unregelmäßig geformte Granula als auch kleine Granula mit maximal 200 nm Durchmesser vorkommen. Somit decken sich COSTOFF'S Beschreibungen in etwa mit denen der oben genannten Autoren. Die Zellen mit Granula unterschiedlicher Größe und Gestalt sieht COSTOFF (1973) vor allem an der Berührungsstelle zwischen P.I. u. P.D. lokalisiert (COSTOFF, 1973). Die Mitochondrien sind rund oder stabförmig mit inkompletten Cristae und dichter Matrix. Das vesikuläre oder vakuolige ER und freie

Ribosomen liegen über das Zytoplasma verstreut. Lysosomen verschiedener Größe werden ebenfalls beobachtet (COSTOFF, 1973). HOWE/MAXWELL (1968) und HOWE/THODY (1968) sprechen von einem gut entwickelten ER und einem prominenten Golgi - Apparat. Auch NAIK (1973b) beobachtet einen ausgeprägt entwickelten Golgi-Komplex.

Die dunklen Zellen oder Typ II Zellen kommen weniger häufiger vor (KUROSUMI et al., 1961; WINGSTRAND, 1966; HOWE/THODY, 1970; COSTOFF, 1973; NAIK, 1973b). Sie sind kleiner (NAIK, 1973b) von gewinkelter oder sternförmiger (MORIARTY / HALMI, 1972a; COSTOFF, 1973; HOWE, 1973) bzw. unregelmäßiger Gestalt (NAIK, 1973b) und ähneln den sternförmigen Zellen der P.D. (MORIARTY / HALMI, 1972a). Ihre spärlichen Sekretionsgranula weisen Durchmesser von 150 nm (MORIARTY / HALMI, 1972a) bzw. 200 nm (COSTOFF, 1973) auf. Der dichte, hyperchromatine Kern (MORIARTY / HALMI, 1972a; HOWE, 1973) erscheint an einer Seite eingekerbt (MORIARTY / HALMI, 1972a). Einige dieser Zellen enthalten große erweiterte Gebiete ER besetzt mit Ribosomen (COSTOFF, 1973). Mitochondrien sind stabförmig mit vollständigen Cristae; Golgi - Komplexe kommen nur in geringer Anzahl vor (COSTOFF, 1973). Im Gegensatz zu den bisher genannten Autoren spricht NAIK (1973b) von 2 Typen Granula, die sowohl in den hellen als auch dunklen Zellen der P.I. vorkommen:

1. Granula mit einem elektronendichten Kern und einem Durchmesser zw. 150 - 250 nm
2. elektronenhelle Vesikel, deren Durchmesser 300 - 400 nm ausmachen.

Zusätzlich zu den charakteristischen 3 Zellgruppen der P.I. Randschichtzellen, helle und dunkle Zellen, werden vereinzelt noch weitere Zellformen in der Literatur aufgeführt: Vor allem in der "rostralen Zone" der P.I., dort wo sie an die P.D. angrenzt, werden zahlreiche ACTH Zellen beschrieben, so als wenn sie von der P.D. her eingedrungen wären.

Sie sind von sternförmiger Gestalt, mit peripher angelegten Granula, die jedoch einen kleineren Durchmesser als die Granula der entsprechenden Zellen der P.D. aufweisen: nämlich 80 - 214 nm (MORIARTY / HALMI, 1972a). Auch NAIK (1973b) berichtet als weiteren Zelltyp neben hellen, dunklen und Randzellen von ACTH Zellen, aber nicht nur in der rostralen Zone sondern auch nahe dem Hypophysenspalt, neben der Pars nervosa und im zentralen Anteil der P.I. Die Granula, mit einem dichten Kern in diesen Zellen variieren zwischen 150-200 nm und liegen vorwiegend in Reihen neben der Zellgrenze (NAIK, 1973b).

Ein weiterer kleiner u. wenig granulierter Zelltyp der in dieser "rostralen Zone" der P.I. vorkommt, mag auf Grund seiner morphologischen Kriterien einer TSH Zelle gleichkommen (MORIARTY, 1973). Beweise, in Folge experimenteller Untersuchungen konnten jedoch diese Annahme bisher nicht bestätigen (BAKER/ YU, 1971a,b). In neueren Studien weichen die Beschreibungen von der klassischen Schilderung heller und dunkler Zelltypen ab; so ist die Rede von:

1. MSH Zellen (PORTE et al., 1971; STOECKEL et al., 1973a/ 1981)
2. corticotropen Zellen (STOECKEL et al., 1973a/1981)
3. sternförmigen Zellen ohne Sekretionsgranula (SALAND, 1976; STOECKEL et al., 1981; DE BOLD et al., 1980/1984)
4. und auch vereinzelt gonadotropen Zellen (STOECKEL et al., 1973a; DADA et al., 1984).

Morphologie der MSH Zellen

Nach STOECKEL et al. (1973a) dominieren die MSH Zellen in der rostralen Zone der P.I. und stellen im übrigen die häufigsten Zelltyp der P.I. (STOECKEL et al., 1981) dar. Sie sind von großer polygonaler Gestalt, weisen Granula und Sekretionsvesikel auf, die reichlich und von verschiedener Dichte neu-geformt von den Golgi - Säckchen abstammen. Die Zelle ist reich an Mitochondrien, gut entwickeltem ER und Golgi - Systemen (STOECKEL et al., 1981). Die Granula verlieren ihre Elektronendichte, wenn sie die Golgi - Region verlassen und im Bereich des Plasmalemmus akkumulieren.

Variationen in der Dichte stehen im Zusammenhang mit dem Reifungsprozeß. Obwohl ein enger Kontakt der Granula zum Plasmalemm vorkommt, kann keine offensichtliche Exozytose beobachtet werden (STOECKEL et al., 1981). Die MSH Zellen stehen in der rostralen Zone häufig in synaptischen Kontakt mit verschiedenen Nervenendigungen, häufiger als das in der übrigen P.I. der Fall ist. Die Nervenendigungen sind vorwiegend vom aminergen (STOECKEL et al., 1973a).

Morphologie der corticotropen Zellen

Wie auch schon (MORIARTY / HALMI, 1972a; NAIK, 1973a/b) beschreiben STOECKEL et al. (1973a/1981) unter den MSH Zellen isoliert oder in kleinen Haufen gelegene Zellen von irregulärer bis sternförmiger Gestalt mit dichten Granula. Die periphere Lokalisation dieser Granula und ihr mittlerer Durchmesser von 200 nm identifiziert diese Zelle nach Meinung der Autoren klar als corticotrope Zelle (STOECKEL et al., 1973a/1981) mit mäßig entwickelten ER und Golgi - Apparat (STOECKEL et al., 1981). Diese Zellen kommen vorwiegend in der Peripherie der rostralen Zone, unter dem auskleidenden Epithel des Hypophysenspaltes, an den Berührungspunkten zwischen P.I. und P.D. und entlang der Neurohypophyse vor. Sie dringen auch zum Teil in die Neurohypophyse ein (STOECKEL et al., 1981).

In einem weiteren Zelltyp vermuten die Autoren die Produktion von ACTH. Es handelt sich dabei um längliche sternförmige (STOECKEL et al., 1973a/1981) oder winkelige (SALAND, 1976) Zellen, die sich vom vorherig beschriebenen Zelltyp durch kleinere u. dichtere Sekretionsgranula (100-130 nm) unterscheiden (STOECKEL et al., 1973a), die vorwiegend an der Zellperipherie lokalisiert liegen (SALAND, 1976). Diese Zellen dominieren in der Peripherie, entlang der Neurohypophyse und unter dem Epithel des Hypophysenspaltes. Sie kommen in der rostralen Zone genauso häufig, wie in der übrigen P.I. vor (STOECKEL et al., 1973a)

Morphologie der Sternzellen ohne Sekretionsgranula

Sternzellen ohne Sekretionsgranula begleiten die Drüsenzellen unregelmäßig und formen ein mehr oder weniger loses Netzwerk. Ihre Zellausläufer reich an Mikrofilamenten und Mikrotubuli drängen sich zwischen die Drüsenzellen (STOECKEL et al., 1981). Sie kommen nur in geringer Anzahl vor u. stehen in Verbindung mit Nervenfasern (DE BOLD et al., 1980). Diese Zellen stellt DE BOLD (1984) mit einer neuen Silberimpregnationstechnik auf lichtmikroskopischer Ebene dar, um ihre volle Ausdehnung und Verteilung zu demonstrieren: Die Kerne der Sternzellen erscheinen in dieser Färbung gelb-braun und rund bis länglich. Die dunkel-braunen zytoplasmatischen Fortsätze durchkreuzen die Lobuli der P.I. Die Fortsätze zeigen enge Beziehung zu Nervelementen. Der Hauptanteil des Zellkörpers der Sternzellen ist charakteristischerweise von winkelliger Gestalt und dunkelbraun gefärbt. Die Sternzellen erscheinen zahlreich in der P.I. und können dank dieser Färbetechnik über relativ große Distanzen verfolgt werden, einige ihrer zytoplasmatischen Projektionen enden an der Peripherie der P.I. Läppchen (DE BOLD, 1984).

Morphologie der gonadotropen Zellen

STOECKEL et al. (1973a) beobachten in jungen Ratten typische gonadotrope Zellen in der rostralen Zone. In älteren Tieren fehlen diese Zellen, obwohl runde Zellen beobachtet werden, die durch sehr dichte, über das Zytoplasma verstreut liegende Sekretionsgranula, charakterisiert werden, deren Größe zwischen 200-300 nm liegen. Das ER u. Golgi-Apparat sind nur wenig entwickelt. Es erscheint den Autoren denkbar, daß es sich um inaktive gonadotrope Zellen handelt. Auch DADA et al. (1984) berichten von LH und gelegentlich LH/FSH Zellen, die zwischen den Lappen immunreaktiver ACTH Zellen in der P.I. liegen. Sie sind kleiner als die gonadotropen Zellen in der "Sex-Zone" (cephalomedialer Teil der P.D.) oder der übrigen P.D..

c. Autorendiskussion

Früher ging man davon aus, daß die P.I. der Säugetiere nur MSH produziert (MORIARTY, 1973; NAIK, 1973a), aber viele Autoren konnten auch ACTH Konzentrationen messen (PARKES, 1951; SIMONNET et al., 1953; ROCHEFORT / SAFFRAN, 1957; MIALHE - VOLOSS, 1958) bzw. ACTH in Zellen mit immunhistochemischen Methoden nachweisen (HESS et al., 1968; NAKANE, 1970; PHIFER / SPICER, 1970; BAKER, 1970; BAKER / DRUMMOND, 1972; NAIK, 1973a,b).

Die präzise Funktion der hellen und dunklen Zellen der P.I. bleibt ein ungelöstes Problem (HOWE, 1973): Kreuzreaktionen bei immunhistochemischen Untersuchungen auf Grund ähnlicher chemischer Strukturen von ACTH u. MSH (SCHIEBLER, 1984) bereiten Schwierigkeiten, obwohl nach PHIFER / SPICER, (1970) ACTH 17 - 39 Antiseren nicht mit α -MSH oder β -MSH reagieren sollen. Auch BAKER (1972) und BAKER / DRUMMOND, 1972 fanden, daß mit 17 - 39 ACTH Antiseren keine Kreuzreaktionen zwischen ACTH u. MSH auftreten. Ebenfalls die immunologischen Kontrollen von NAIK (1973a) scheinen eine Kreuzreaktion zwischen den von ihm verwendeten ACTH und MSH Antiseren auszuschließen und damit ihre Spezifität zu beweisen. Trotzdem kommt es zu sehr unterschiedlichen Aussagen in der Literatur: Zum einem postulieren die Autoren die Produktion zweier Hormone (ACTH, MSH) in derselben, zum anderen in getrennten Zellen. STOECKEL et al. (1981) führen widersprüchliche Beschreibungen in der Literatur auf ein sowohl für ACTH als auch MSH gemeinsames Vorläufermolekül mit identischer Aminosäuresequenz zurück. Nach verschiedenen immunhistochemischen Untersuchungen färben sich alle Zellen, helle u. dunkle, mit Ausnahme der Randschichtzellen sowohl mit ACTH Antiseren (HESS et al., 1968: 1-24 ACTH Antiserum; BAKER / DRUMMOND, 1972: 1-24 u. 17-39 ACTH Antiserum; MORIARTY / HALMI, 1972a: 17-39 ACTH Antiserum; PHIFER / SPICER, 1970: 17-39 ACTH Antiserum; NAIK, 1973a,b; mit β -Schwein 1-24 u. 17-39 ACTH Antiserum) als auch mit

β -MSH Antiseren pos. an. (HESS et al., 1968; GOSBEE et al., 1970; BAKER, 1972; BAKER / DRUMMOND, 1972; MORIARTY / HALMI 1972a; MORIARTY / MORIARTY, 1973a; NAIK, 1973a). Neben diesen ACTH und MSH positiv reagierenden hellen und dunklen Zellen wird als weiterer endokrin aktiver Zelltyp die "reine" ACTH Zelle geschildert, die in ihrer Morphologie denen der P.D. ähnelt und sich auch nicht mit MSH Antiseren anfärben läßt, sondern ausschließlich mit ACTH (NAIK, 1973a). Im Gegensatz zur ACTH Zelle der P.D. steht sie in der P.I. in ausgeprägten Kontakt zu Nervenfasern verschiedener Typen (NAIK, 1973a,b). Bei höherer Verdünnung der ACTH Antiseren wird die Färbeintensität in der Mehrheit der Zellen (helle u. dunkle) erheblich vermindert, hingegen in der P.I., P.D. u. Pars tuberalis (P.T.) die "reinen" ACTH Zellen konstante Färbeintensität aufweisen (NAIK, 1973a). Daraus schließt der Autor, daß die dunklen und hellen Zellen weniger Corticotropin als die ACTH Zellen der P.D., P.I. und Pars tuberalis enthalten. Diese Verringerung der Immunreaktion bei höherer Verdünnung der Antiseren tritt bei Verwendung von MSH Antiseren nicht auf (NAIK, 1973a).

Weitere Untersuchungen von MORIARTY / HALMI (1972a), MORIARTY / MORIARTY (1973a) weisen darauf hin, daß dieselbe Granulapopulation der hellen und dunklen Zellen sich mit allen 3 Antiseren anfärben lassen (β -MSH, 1-24 und 17-39 ACTH Antiseren) allerdings mit unterschiedlicher Intensität. Dies unterstützt die Vermutung, daß nicht nur helle u. dunkle Zellen gleichzeitig beide Hormone enthalten, sondern daß sie auch noch in denselben Granula gespeichert liegen. DE BOLD et al. (1980) erscheint es möglich, daß die Unterscheidung im Typ I u. II (helle und dunkle Zellen) auf fixationsbedingte Artefakte zurückzuführen ist.

Eine weitere Hypothese über die Funktion der Typ I u. II Zellen lautet dahingehend, daß der Typ I u. II verschiedene Stadien im Sekretionszyklus eines Zelltypes darstel-

len und somit funktionell voneinander abhängig sind (COSTOFF, 1973). Diese Hypothese wird unterstützt von GOSBEE et al. (1970) und KRAICER et al. (1973) die transitionale Formen zwischen Typ I u. II beschreiben.

Interessant erscheinen die Beobachtungen von MORIARTY/ HALMI, (1972a) und NAIK (1973a, b) bezüglich der Lokalisation der Immunreaktion in der Zelle: Bei den immunhistochemischen Färbungen mit ACTH Antiseren färben sich in den hellen u. dunklen Zellen die Sekretionsgranula u. Membranen des ER an. Im Gegensatz zu den ACTH Zellen der P.D. und "reinen" ACTH Zellen der P.I. (NAIK, 1973a,b) bleibt jedoch eine Immunreaktion im Bereich des Golgi - Apparates aus. Die gleiche Beobachtung macht NAIK (1973a/b) auch für helle und dunkle Zellen bei der Färbung mit MSH Antiseren. Diese Färbeunterschiede im Bereich des Golgi Komplexes in den ACTH Zellen gegenüber den hellen u. dunklen Zellen der P.I. werfen die Frage über einen möglicherweise unterschiedlichen Syntheseweg der Hormone in diesen beiden Zellgruppen auf (NAIK, 1973b). Von diesen immunhistochemischen Ergebnissen her kann vermutet werden, daß die ACTH Synthese in den "reinen" ACTH Zellen der P.I. ähnlich wie in anderen proteinsynthetisierenden Zellen abläuft (MORIARTY / HALMI, 1972a): ACTH wird im ER synthetisiert und von dort in das Zytoplasma abgegeben. Im Falle der hellen u. dunklen Zellen ist der Golgi Komplex in die Kondensierung u. Verpackung des Hormones jedoch nicht einbezogen. Auch bei dem Syntheseweg von MSH kann angenommen werden, daß der Golgi Komplex übergangen wird (NAIK, 1973b), oder daß es sich im Golgi Komplex um nicht reaktive Vorstufen des Hormons handelt (MORIARTY, 1973).

Eine gänzlich andere hypothetische Erklärung bietet STOECKEL et al. (1973a) aufgrund von Anregungen durch MIALHE-VOLOSS (1958). Die Autoren gehen davon aus, daß das ACTH von "reinen"

coricotropen Zellen der P.I., die als stetiger Ursprung für das Hormon dienen, produziert wird, um dann in den übrigen Zellen (MSH-Zellen) fixiert zu werden. Diese Zellen produzieren nach Ansicht von den Autoren MSH und speichern zusätzlich nicht selbst synthetisiertes ACTH. Den bisher aufgeführten immunhistochemischen Ergebnissen, die die Koexistenz von MSH und ACTH in einer Zelle postulieren, widersprechen andere Untersuchungen: So sehen COSTOFF (1973) und HOWE (1973) MSH nur in allen hellen Zellen und andere Autoren (KOBAYASHI, 1965; GOSBEE et al. 1970; PHIFER/SPICER, 1970; PORTE et al. 1971; KRAICER et al. 1971) ACTH in den dunklen Zellen gespeichert. Auch in neueren Studien gelingt es STOECKEL et al. (1981) nach anfänglichen Schwierigkeiten, durch Verbesserung der Einbettungs - Fixations - Färbetechnik klar immunhistochemisch zwischen ACTH und MSH Zellen zu differenzieren.

Die von STOECKEL et al. (1973a) als corticotrop beschriebene Zelle, sehen die Autoren in ihrer Identität bestätigt dadurch, daß sie besonders in der rostralen Zone der P.I. nach Adrenalektomie aktiviert erscheinen. Ähnliche Veränderungen, die auf einen aktivierten Zustand hinweisen, werden in der P.D. beobachtet. Die Reaktion der sternförmigen Zellen mit kleinerer Granula (100 - 130 nm) können von den Autoren STOECKEL et al. (1973a) schwieriger beurteilt werden, aufgrund der geringen Anzahl in der rostralen Zone. Jedoch definitive morphologische Anzeichen der Stimulation in einigen wenigen Zellen werden kurz nach Adrenalektomie beobachtet. Es ist besonders interessant, daß diese Zellen mit kleinen Granula in der P.I., die auf Grund ihrer Granulagröße auch zu den thyreotropen Zellen gezählt werden könnten, nicht verändert und berührt werden durch "Propylthiouracil"(P.T.U.) - Behandlung (STOECKEL et al. 1973a: unveröffentlichte Beobachtungen bei Ratte u. Maus). Demnach kommen die Autoren dieses Artikels überein, alle Zellen

mit dichten Granula, die in der P.I. und Neurohypophyse auftreten, als corticotrope Zellen zu klassifizieren, obwohl sie sich immunhistochemisch nicht mit 1-24 u. 1-39 u. 17-39 ACTH Antiseren anfärben (STOECKEL et al., 1973a). In einer Studie von DE BOLD et al. (1980) berichten die Autoren, daß sie diesen sternförmigen Zelltyp mit kleinen Granula nicht entdecken können, und führen dies zum einen auf Spezies- oder Rasse bedingte Unterschiede, zum anderen auf die Tatsache zurück, daß in dieser Studie die rostrale Zone der P.I. während der Präparation verloren gegangen ist. Die Autoren geben zu bedenken, daß die rostrale Zone eine Zwischenstellung zwischen der P.I. und P.D. einnimmt und sich von der übrigen P.I. durch eine reichhaltige Gefäßversorgung unterscheidet.

Die von den verschiedenen Autoren beschriebene Sternzelle ohne Sekretionsgranula hält DE BOLD (1980) aufgrund der engen Beziehung der zytoplasmatischen Projektionen zu Nervenendigungen höchstwahrscheinlich für Gliazellen. Bei der extrazellulären Markierung mit HRP (horse-radish-peroxidase) beschreibt der Autor die Aufnahme dieser Substanz durch Pinozytose von den Gliazellen und vermutet, daß sie eine Rolle im Transfer von Stoffen zu oder von Sekretionszellen der P.I. spielen. Auch STOECKEL et al. (1981) sehen in den Sternzellen ohne Sekretionsgranula eine Neurogliazelle. Mit Antiseren zu gliofibrillären-acid-Protein (GFA) färben die Autoren diese Sternzellen an. Ein loses Netzwerk, ausgebreitet über die P.I. wird dadurch sichtbar, bergleichbar mit den Tanizyten und Astrozyten in der Medianen Eminence u. im Neurohypophysenstiel. Eine Astrozytendifferenzierung zu Sternzellen in der P.I. erscheint den Autoren möglich (STOECKEL et al., 1981).

NAIK (1973a) diskutiert die Kontrolle über die Hormonsekretion in der P.I. Auf Grund der ausgeprägten Innervation und geringen Vaskularisation scheint sie vorwiegend unter

nervaler Kontrolle zu stehen, hingegen die Pars distalis ihre "releasing Faktoren" von zirkulierendem Blut erhält und frei von Nervenfasern ist.

Ein weiterer Diskussionspunkt in der Literatur ist die biologische Funktion des ACTH in der P.I. Sie scheint nicht die gleiche zu sein, wie in der Pars distalis, da die Reaktion auf verschiedene Corticosterone (BAKER, 1972, Moriarty/MORIARTY, 1973b) und nach Adrenalektomie (KRAICER et al., 1973) anders sind.

4. PARS TUBERALIS

a. Allgemeines:

In erwachsenen Tieren umgreift die Pars tuberalis (P.T.) den Hypophysenstiel als dünne Epithelschicht und dehnt sich entlang der Eminentia mediana in Richtung Chiasma opticum aus (STOECKEL et al., 1973a). Trotz der engen Verbindung zur Eminentia mediana ist die P.T. frei von Nervenfasern hypothalamischen Ursprungs (STOECKEL et al., 1973c) und unterscheidet sich damit grundsätzlich von der P.I. in der sowohl MSH als auch ACTH Zellen Kontakt zu Nervenendigungen aufweisen (STOECKEL et al. 1971, 1973a). Von den 3 Anteilen der Adenohypophyse weist die P.T. die reichhaltigste Blutversorgung auf (COSTOFF, 1973). Auch NAIK (1973a) berichtet, daß die P.T. durch ein reichhaltiges Netzwerk aus Kapillaren versorgt wird. Da die P.T. vorwiegend aus chromophoben Zellen zu bestehen scheint, ist sie lange als nicht differenzierte rostrale Ausdehnung der P.D. betrachtet worden (DELLMANN et al., 1974). Die physiologische Rolle der Zellen der P.T. ist aber fast gänzlich unbekannt (BAKER/YU, 1975). Hinweise auf Unterschiede in den Geschlechtern existieren bisher nicht (BAKER/YU, 1975; FITZGERALD, 1979). Immerhin besteht Einigkeit dahingehend, daß die Mehrzahl der Parenchymzellen morphologische Charakteristika sekretorischer Art aufweisen (STUTINSKY et al., 1964; OOTA/KUROSUMI, 1966; RINNE, 1966; KLEIN et al., 1970; CLEMENTI/CECRARELLI, 1970; KOTSU, 1972; KOTSU/DAIKOYU, 1972).

b. Morphologie:

Die Zellen der P.T. bilden ein enges Band, bestehend aus einer 3- bis 4-schichtigen Zellage (NAIK, 1973a), welches sowohl von der Eminentia mediana als auch vom Hypophysenstiel durch reichlich vaskularisiertes Bindegewebe getrennt

wird (DELLMANN et al., 1974). Die Autoren (STOECKEL et al., 1973c; DELLMANN et al., 1974) differenzieren nach lichtmikroskopischen und elektronenmikroskopischen Studien 3 Arten von P.T. Zellen:

1. Epithel- oder Follikularzellen,
2. sekretorische Zelltypen,
3. gonadotrope Zellen.

Übereinstimmend schildern STOECKEL et al. (1973c) und DELLMANN et al. (1974), daß die Epithel- oder Follikularzellen zystische Höhlen verschiedener Größe auskleiden. Die Lumina sind häufig zu eng, um lichtmikroskopisch entdeckt zu werden (STOECKEL et al., 1973c). Die zystischen Formationen nehmen im Laufe des Lebens zu. Die Höhlen sind leer oder enthalten elektronendichtes Material verschiedener Dichte (DELLMANN et al., 1974). Die diese Höhlen auskleidenden Zellen weisen in das Lumen ragende Mikrovilli an ihrem apikalen Pol auf, z.T. sind sie auch zilienbesetzt. Untereinander stehen die Epithelzellen durch "tight junctions" in Verbindung (STOECKEL et al., 1973c; DELLMANN et al., 1974). Auch OOTA/KUROSUMI (1966) beschreiben nicht granulierte Epithelzellen mit Mikrovilli und Zilien besetzt. Andere Zellen, die die gleichen morphologischen Merkmale dieser Follikularzellen aufweisen, liegen verstreut unter den Sekretionszellen, lassen aber die Formation eines Follikels missen (DELLMANN et al., 1974). Morphologische Anzeichen sekretorischer Aktivität können in den Epithelzellen nicht realisiert werden.

STOECKEL et al., (1973c) berichten noch von einer weiteren "Lumenbildung", die mit der bisher beschriebenen nichts zu tun hat. Dabei handelt es sich um Höhlen, die sich aus Interzellularspalten entwickeln. Diese Höhlen werden von

Epithelzellen ausgekleidet, die im Gegensatz zu den follikelauskleidenden Zellen, durch fehlende Mikrovilli und "tight junctions" charakterisiert sind. Zelltrümmer erscheinen manchmal in diesen Lumina und könnten eventuell nekrotische Überreste darstellen. Zum Ende des Fetallebens tendieren diese Höhlen dazu, sich durch Adhäsion der Epitheloberfläche zu schließen (STOECKEL et al., 1973c).

Der 2. Zelltyp der P.T. weist Drüsencharakter auf und wird als große, aktiv erscheinende, längliche Zelle mit Zytoplasmafortsätzen beschrieben (FITZGERALD, 1979). Im Vergleich zu den vorherig beschriebenen Follikularzellen erscheinen diese Zellen generell größer. Sie unterscheiden sich klar von anderen bekannten Zelltypen der Adenohypophyse (DELLMANN et al., 1974) bzw. ähneln in keiner Weise den Zellen der P.D. (FITZGERALD, 1979). Diese Aussage steht im krassen Gegensatz zu der Behauptung COSTOFF'S (1973), der aufgrund seiner elektronenmikroskopischen Untersuchungen den Schluß zieht, daß alle Zelltypen der P.D. auch in der P.T. vorkommen. Vor allem LH gonadotrope Zellen sollen dominieren. Thyreotrope und chromophobe Zellen erscheinen, wenn überhaupt, nur in geringer Anzahl (COSTOFF, 1973). Übereinstimmung herrscht bei STOECKEL et al. (1973c), DELLMANN et al. (1974) bezüglich der Schilderung der Granula in dem sekretorischen Zelltyp der P.T., deren Durchmesser zwischen 100 - 120 nm, maximal 150 nm variieren. Junge Ratten enthalten zahlreiche Granula als ältere (STOECKEL et al., 1973c), wohingegen in älteren Ratten die Anzahl der Lysosomen ansteigt (DELLMANN et al., 1974). Die Granula erscheinen unregelmäßig verteilt und sind z.T. im Bereich des Plasmamembrans (DELLMANN et al., 1974) und in den Fortsätzen lokalisiert (FITZGERALD, 1979). Das rER bildet längliche und sinusförmige Zisternen, die mit den Mitochondrien generell in Verbindung stehen (STOECKEL et al., 1973c). Die großen,

ichten Mitochondrien liegen wie zufällig über das Zytoplasma verteilt (DELLMANN et al., 1974). Der gut entwickelte Golgi-Apparat besteht aus zahlreichen Säckchen und bläschenartigen Komplexen. Kleine becher- oder hantelförmige Lysosomen charakterisieren weiterhin diese Zelle (STOECKEL et al., 1973c; DELLMANN et al., 1974). STOECKEL et al. (1973c), DELLMANN et al. (1974) haben in diesen Studien keinen Versuch unternommen, mit Antiseren Aufschluß über den Hormoninhalt dieser Zellen zu erlangen.

Als 3. Zelltyp schildern STOECKEL et al. (1973c) und DELLMANN et al. (1974) gonadotrope Zellen, die sich in der Nachbarschaft zur rostralen Zone der P.D. unter die Drüsen und Follikularzellen mischen und die gleichen morphologischen Kennzeichen wie in der P.D. aufweisen. In diesem Punkt bezüglich der gonadotropen Zellen, stimmen die Autoren mit COSTOFF (1973) überein.

Mit immunhistochemischen Untersuchungen haben nun andere Autoren versucht, den Hormoninhalt in den Zellen der P.T. zu bestimmen. BAKER/YU (1975) verwenden folgende Seren:

- | | |
|------------------------------|---|
| 1. Anti Somatotropin | 4. anti LH |
| 2. Anti Prolactin | 5. anti β 1-24 und 1739 Corticotropin |
| 3. anti β Melanotropin | 6. anti Thyreotropin |

Jedoch nur mit LH Antiseren können die Autoren in wenigen Zellen eine positive Immunreaktion erreichen. Dabei färben sich in der rostralen Region nur wenige, vereinzelt oder in Gruppen liegende Zellen an. Konstant erscheint hingegen die positive Immunreaktion in der kaudalen Portion der P.T.; dort liegen die Zellen meist in Gruppen entlang von Blutgefäßen. Insgesamt machen aber

die LH positiv immunreagierenden Zellen nur einen kleinen Anteil der gesamten parenchymalen Zellpopulation aus (BAKER/YU, 1975). Der Hormoninhalt des Hauptteils der P.T. Zellen bleibt damit weiterhin im Unklaren. Auch BAKER/YU (1975), GROSS/PAGE (1979) GROSS (1983) bestätigen die Untersuchungen: nur einige, kleine immunreaktive gonadotrope Zellen sind in der zephalen Region präsent, mehrere befinden sich in der kaudalen Portion der P.T., besonders in der Portion, welche den infundibulären Stiel umgibt. Diese Zellen enthalten sowohl FSH als auch LH. Im Ganzenbetrachtet, machen sie nur einen kleinen Teil der Parenchymzellen der P.T. aus. Die Morphologie dieser gonadotropen Zellen führen GROSS/PAGE (1979) und GROSS (1983) wie folgt aus: die Zellen sind von ovoider Gestalt, kleinere Zellen auch leicht winkelig geformt. Die übrige Morphologie entspricht den Zellen der P.D., mit der Ausnahme, daß die gonadotropen Zellen der P.T. signifikant kleiner sind. Überraschend stellen aber nun Gross (1983) einen weiteren immunreaktiven Zelltyp fest: die Mehrzahl der P.T. Zellen bestehen demnach aus TSH Antiseren positiv reagierender Zellen, unter denen nur vereinzelt gonadotrope Zellen liegen. Diese TSH enthaltenden Zellen kommen sowohl in der zephalen als auch kaudalen Region der P.T. vor. Sie formen eine durchgehende 2- bis 3-schichtige Zellage an der Oberfläche zur Eminentia mediana und umgeben den infundibulären Stiel. Im Gegensatz zu der Ähnlichkeit der gonadotropen Zelle in der P.D. und P.T. differiert die Morphologie der thyreotropen Zellen der P.T. erheblich. Sie sind uniform klein, ovoid und zusammengehäuft, wogegen die der P.D. typischerweise groß, winkelig oder polyhedral und einzeln gelegen sind. GROSS (1983) verwendet in seiner Studie noch weitere Antiseren: Ratten menschliches Rinder GH-Antiseren, Ratten Hühner Prolaktin-Antiseren, β -1-24 und β -17-39 ACTH Antiseren und β -Endorphin-Antiseren.

Der Autor kann aber mit keiner dieser Antiseren eine positive Immaunreaktion bewirken (GROSS, 1983).

c. Autorendiskussion:

Die Bildung von Höhlen bzw. Zysten, die von Follikularzellen ohne sekretorische Aktivität ausgekleidet sind, ist nicht spezifisch für die P.T., sondern ähnliche Follikel treten auch in der P.D. häufiger, sowie in der P. I. und Neurohypophyse auf. In der P.D. allerdings differenzieren sich diese Zellen nach Meinung von STOECKEL et al. (1973c) in follikuläre Drüsenzellen, hingegen in der P.T. diese Zellen eher umgeformte Drüsenzellen zu sein scheinen. Über ihren tatsächlichen Ursprung und die Funktion kann aber noch nichts abschließend berichtet werden. Da in der P.T. die Entwicklung und zahlenmäßige Zunahme des follikulären Systems mit der Abnahme an sekretorischer Aktivität korreliert, mag die Hypothese berechtigt sein, daß sich sekretorisch aktive Zellen im Laufe des Alters in inaktive Follikelzellen umwandeln (STOECKEL et al., 1973c). Auch für DELLMANN et al. (1974) liegt die physiologische Rolle der follikel- und follikularbildenden Zellen im Dunklen. Das heterogene Material im Lumen, durchsetzt mit Zelltrümmern lassen vermuten, daß die Follikel, ähnlich wie der Hypophysenspalt, eine wichtige Rolle spielen (DELLMANN et al., 1974).

Die endokrine Funktion der P.T. ist noch nicht ausreichend bekannt (STOECKEL et al., 1973c; GROSS, 1983). Auch experimentelle Untersuchungen ergeben keinen Hinweis, daß die Zellen der P.T. auf keine der klassischen Interventionen wie Adrenalectomie, Kastration, Thyroidektomie u.ä. reagiert (STOECKEL et al., 1973c). P.T.-Extrakte sprechen dafür, daß die P.I. corticotrope Funktionen besitzt (KLEIN et al., 1970). Jedoch vergleichen-

de ultrastrukturelle Studien zeigen keine gemeinsamen identischen oder ähnliche Merkmale zwischen den corticotropen oder anderen Zellen der P.D. und Zellen der P.I. (STOECKEL et al., 1973c). Auch GROSS (1983) gelingt es nicht, positive Immunreaktionen in den Zellen der P. T. mit ACTH Antiseren auszulösen. Nur NAIK (1973a) beobachtet vereinzelt ACTH Zellen mit ähnlicher Morphologie wie in der P.D. und kann auch immunhistochemisch corticotropes Hormon in ihnen nachweisen.

LEGAIT (1969) schließt auf die Produktion von LH in der P.T., nachdem er praepubertalen Ratten Homogenate der P.T. injizierte und eine Stimulation intestinaler Zellen der Hoden und lutealen Gewebes in den Ovarien nachweisen konnte. Möglicherweise, so bemerkt COSTOFF (1973) kritisch, war das Extrakt aus der P.T. mit infundibulären Gewebe kontaminiert, so daß neurosekretorische Faktoren die Sekretion von LH stimuliert haben. LEGAIT'S Hypothese wird aber unterstützt durch Informationen von DELLMANN et al. (1974), der nach persönlichen Gesprächen mit DUBOIS und unveröffentlichten Beobachtungen von STUTINSKY berichtet, daß im hypophysektomierten Ratten die Gonadenfunktion kontinuierlich aufrecht erhalten wird. Ebenfalls demonstriert die Studie von GROSS/PAGE (1979), daß die P.T. der Ratte fähig ist, gonadotrope Hormone auch nach Hypophysektomie zu produzieren, und daß daraufhin Anzahl und Größe der gonadotropen Zelle ansteigt. Auch die Arbeit von BAKER/YU (1975) weist darauf hin, daß die P.T. nach Hypophysektomie möglicherweise kompensatorisch die Produktion gonadotroper Hormone aufrecht erhält. Allerdings widersprüchlich dazu erscheint der Bericht von LEGAIT (1971), der einen signifikanten Abfall des totalen Volumens der Ratten-P.T. nach Hypophysektomie mißt.

Auch andere Autoren berichten über gonadotrope Zellen in der P.T. (STOECKEL et al., 1973c) bzw. haben immunhisto-

chemisch gonadotropes Hormon in der P.T. nachgewiesen (BAKER/YU, 1975; GROSS/PAGE, 1979; GROSS, 1983).

STOECKEL et al. (1973c) vermuten, daß es sich um ausgewanderte Zellen der P.D. handelt. Die Auswanderung erscheint aufgrund lokaler Verbindungen zwischen P.D. und P.T. denkbar.

Die Funktion des Hauptteils der Parenchymzellen scheint noch nicht ganz geklärt (BAKER/YU, 1975). Widersprüchliche Berichte existieren über die Präsenz von TSH in der Ratten-P.T. BAKER/YU (1975) können mit Antiseren gegen TSH keine positive Immunreaktion erzeugen. Jedoch CHAUFEN/CANNATA (1979) berichten über signifikante "Levels" von TSH in der P.T.. GROSS (1983) weist ebenfalls immunhistochemisch TSH im größten Teil der Parenchymzellen nach. Die widersprüchlichen Aussagen mögen darauf zurückzuführen sein, daß BAKER/YU (1975) kein homologes anti-rat-TSH Antiserum verwendet haben. Die Verwendung von anti-rat-TSH Seren ermöglicht die Aufdeckung von TSH über die gesamte P.T. aller untersuchten Ratten (GROSS, 1983).

IV. MAUS

1. PARS DISTALIS

A Somatotrope Zelle = STH Zelle

a. Häufigkeit und Verteilung:

Die somatotrope Zelle in der Mäusehypophyse ist der häufigste Zelltyp unter den verschiedenen Parenchymzellen der Pars distalis (P.D.) (BARNES, 1963; YAMADA/YAMASHITA, 1967; YAMASHITA, 1972; GOMEZ-DUMM/ECHAVE-LLANOS, 1972; BAKER/GROSS, 1978). Die Zellen sind überall in der Drüse anzutreffen (DEARDEN/HOLMES, 1976; BAKER/GROSS, 1978) mit Ausnahme in der "Sex-Zone" (zephalomediale Teil der P.D.) (BAKER/GROSS, 1978).

b. Geschlechtsunterschiede:

STH Zellen kommen in männlichen Mäusen zahlreicher vor als in weiblichen (BAKER/GROSS, 1978). Die Populationshäufigkeit in männlichen Mäusen beträgt 52,6%, in weiblichen Diöstrus-Mäusen machen sie 37,4% aller Parenchymzellen der P.D. aus (SASAKI, 1974). Dies korreliert mit Ergebnissen bei der Ratte: denn immunhistochemische Untersuchungen von BAKER et al. (1969) weisen ebenfalls in der männlichen Ratte mehr STH Zellen als im weiblichen Geschlecht nach. BAKER/GROSS (1978) beobachteten weiterhin in der männlichen Maus ein umfangreicheres Zellvolumen und eine intensivere Immunanfärbbarkeit als in der weiblichen.

c. Morphologie:

Die Morphologie der somatotrophen Zelle wird in der Literatur einheitlich beschrieben: demnach handelt es sich

um eine 8 - 14 μm große (DEARDEN/HOLMES, 1976), runde bis ovale Zelle (BARNES, 1963; GOMEZ-DUMM/ECHAVE-LLANOS, 1972; DEARDEN/HOLMES, 1976; BAKER/GROSS, 1978; WILSON/CHRISTENSEN, 1981) mit relativ viel, im Laufe des Lebens zunehmenden Zytoplasmas (WILSON/CHRISTENSEN, 1981), und einem runden bis irregulär gestalteten Kern (GOMEZ-DUMM/ECHAVE-LLANOS, 1972). Die besonders elektronendichten, zahlreichen und runden Granula mit einem Durchmesser zwischen 300 - 500 nm (BARNES, 1963; GOMEZ-DUMM/ECHAVE-LLANOS, 1972; DEARDEN/HOLMES, 1976; WILSON/CHRISTENSEN, 1981) bzw. 350 - 400 nm (YAMADA/YAMASHITA, 1967) sind nach GOMEZ-DUMM/ECHAVE-LLANOS (1972) über das gesamte Plasma verteilt. Das ER besteht aus abgeflachten Säcken, die in parallelen Reihen angeordnet sind; zahlreiche Ribosomen sind sowohl an die ER-Membran gebunden als auch frei im Zytoplasma verteilt (BARNES, 1963; GOMEZ-DUMM/ECHAVE-LLANOS, 1972; DEARDEN/HOLMES, 1976; WILSON/CHRISTENSEN, 1981). Der Golgi-Apparat ist entweder in der Nähe des Kerns oder über das Zytoplasma verstreut lokalisiert (GOMEZ-DUMM/ECHAVE-LLANOS, 1972), klein aber gut erkennbar (BARNES, 1963; DEARDEN/HOLMES, 1976). Die Mitochondrien stellen länglich elektronendichte Stäbe dar (BARNES, 1963; DEARDEN/HOLMES, 1976). GOMEZ-DUMM/ECHAVE-LLANOS (1972) beobachten auch Lysosomen und Fettröpfchen. BARNES (1963) unterscheidet als einziger der Autoren 2 Formen an STH Zellen in normalem Gewebe: die erste und häufigste Form entspricht der oben beschriebenen Zelle. In der zweiten hypertrophischen, selteneren Form nimmt die Zelle beträchtlich an Volumen zu. Das ER ist ausgeweitet und von irregulärer äußerer Form; die Mitochondrien erscheinen nicht mehr elektronendicht, sondern elektronentransparent. Der ausgeweitete Golgi-Apparat enthält vorgeformte Sekretionsgranula. Die Granula in der zweiten Zellform treten weniger zahlreich auf als in der ersten.

Erwähnenswert scheinen noch Untersuchungen über somatotrope Zellen in 2 verschiedenen Zwergmäuserassen: so existieren sogenannte "dwarf" (dw) und "little" (lit) Mausmutanten, die in homozygoten Individuen zu Zwergwuchs führen (WILSON/CHRISTENSEN, 1980). In den homozygoten "dw-Individuen" fällt nun ein völliges Fehlen von somatotropen Zellen in der P.D. auf, das Gleiche gilt auch für TSH und Prolaktinzellen (ELFTMANN/WEGLIUS, 1959; BARTKE, 1964; ROUX et al., 1982). WILSON/CHRISTENSEN (1981) jedoch beschreiben kleine, geschrumpfte und schwer definierbare Zellen in der P.D. von "dw-Mäusen", in denen Golgi-Apparat und ER kaum entwickelt sind. Diese atrophisch erscheinenden Zellen weisen sowohl morphologische Kriterien mammatroper (=Prolaktinzellen) (s. später) Zellen als auch somatotroper Zellen auf: in ihrer äußeren runden bis ovalen Gestalt ähneln sie der somatotropen, durch ihre irregulären und elliptischen Granula wiederum mehr den mammatropen Zellen. Somit ist es in erwachsenen "dw-Mäusen" schwierig, auf der Basis charakteristischer Feinstrukturen, zwischen somatotropen und mammatropen Zellen zu unterscheiden. WILSON/CHRISTENSEN (1981) prägen daher den Ausdruck "somatotrop-mammatropähnliche Zelle".

Vergleicht man nun "dw-Mäuse" mit "lit-" homozygoten Mäuseindividuen, so erscheint bei einem histologischen Überblick der Defekt in "lit-Mäusen" geringer als in "dw-Mäusen" (WILSON/CHRISTENSEN, 1980). Bei genauerer Untersuchung bestätigt sich dieser Eindruck. In "lit-Mäusen" tauchen einige somatotrope Zellen mit größerem Zellkern, spärlicheren und kleineren Granula als in normalen Mäusen auf. Die STH Zelle von "lit-Mäusen" erwecken den Eindruck der Unreife auf der Basis ihrer spärlichen Granulation und des hohen Kern-Zytoplasma-Verhältnisses. Auch zahlenmäßig bleiben sie hinter den normalen Mäusen zurück (CHRISTENSEN/WILSON, 1981).

Über den Modus der Identifikation der beschriebenen Zellart als STH Zelle finden sich weder kritische Anmerkungen, noch unterschiedliche Meinungen in dem vorliegenden Schrifttum.

B Prolaktinzelle = mammatrope Zelle

a. Häufigkeit und Verteilung:

Prolaktinzellen (=mammatrope Zellen) kommen recht zahlreich in der P.D. der Maus vor (YAMASHITA, 1972; BAKER/GROSS, 1978). In neugeborenen oder sehr jungen Mäusen allerdings werden sie seltener gefunden (CHRISTENSEN/WILSON, 1981). Sie erscheinen überall in der P.D. mit Ausnahme im ventralen Teil der "sex-Zone" (zephalo-mediale Region der P.D.). Z.T. sind sie in Form von Zellhaufen arrangiert (BAKER/GROSS, 1978).

b. Geschlechtsunterschiede:

Prolaktinzellen treten im Gegensatz zu STH und gonadotropen Zellen in männlichen Mäusen weniger häufig auf (SASAKI, 1974; BAKER/GROSS, 1978). Dies deckt sich auch mit den Beobachtungen von BARNES (1963). Nach SASAKI (1974) machen die Prolaktinzellen in der männlichen Maus 9,3%, in der weiblichen Diöstrus-Maus 38,6% aus. Auch über morphologische Unterschiede in den Geschlechtern wird berichtet: so beobachtet SASAKI (1974) geringer entwickelte Zellorganellen, kleinere und auch weniger zahlreiche Sekretionsgranula in männlichen als weiblichen Mäusen. Im Gegensatz zu SASAKI (1974), der keinen signifikanten Unterschied im Zellvolumen zwischen männlichen und weiblichen Diöstrus-Tieren angibt, beobachten BAKER/GROSS (1978) im männlichen Geschlecht Prolaktinzellen mit kleinerem Zellvolumen als im weiblichen.

c. Morphologie:

Die äußere Gestalt der Prolaktinzellen wird als sternförmig, irregulär, polyhedral oder polygonal beschrieben

(GOMEZ-DUMM/ECHAVE-LLANOS, 1972; BAKER/GROSS, 1978; CHRISTENSEN/WILSON, 1981; WILSON/CHRISTENSEN, 1981; SOUTO/GOMEZ-DUMM, 1981), mit zytoplasmatischen Fortsätzen, die sich zwischen benachbarte Zellen schieben und in Richtung Blutgefäße ausdehnen (BAKER/GROSS, 1978; WILSON/CHRISTENSEN, 1981; CHRISTENSEN/WILSON, 1981; SOUTO/GOMEZ-DUMM, 1981). Dagegen weichen BARNES (1963), DEARDEN/HOLMES (1976) von der oben genannten Zellform ab. Diese Autoren beschreiben die Zelle als oval oder rund. Der Kern ist oval oder irregulär geformt (GOMES-DUMM/ECHAVE-LLANOS, 1972). Auch die elektronendichten Granula treten in verschiedener Größe und Gestalt auf: polymorph, rund, oval, stabförmig oder irregulär (BARNES, 1963; YAMADA/YAMASHITA, 1967; GOMEZ-DUMM/ECHAVE-LLANOS, 1972; DEARDEN/HOLMES, 1976; SOUTO/GOMEZ-DUMM, 1981; CHRISTENSEN/WILSON, 1981). Nach BARNES (1963) sind sie charakteristischerweise in der Golgi-Region lokalisiert, nach YAMASHITA (1972) liegen sie im Bereich des Plasmalemmas. Der kleinste Granuladurchmesser beträgt 100 - 200 nm, der größte 200 - 400 nm (BARNES, 1963; DEARDEN/HOLMES, 1976). GOMEZ-DUMM/ECHAVE-LLANOS (1972) und SOUTO/GOMEZ-DUMM (1981) sprechen von 250 - 400 nm. WILSON/CHRISTENSEN (1981) geben als oberste Grenze 600 nm an. Der Golgi-Apparat erscheint klein, aber deutlich abgrenzbar (BARNES, 1963; GOMEZ-DUMM, 1972; DEARDEN/HOLMES, 1976) und gut entwickelt (SOUTO/GOMEZ-DUMM, 1981). Das ER liegt in dicht gepackten, reglemäßigen, parallelen Lamellen dicht neben der Plasmamembran auf einer Seite der Zelle. Die stabförmigen Mitochondrien weisen elektronendichtes Material auf (BARNES, 1963; DEARDEN/HOLMES, 1976; SOUTO/GOMEZ-DUMM, 1981). Auch hier unterscheiden BARNES (1963), DEARDEN/HOLMES (1976) noch einen zweiten morphologischen Prolaktinzelltyp: eine hypertrophische Zellform, die sich durch Zunahme des Zellvolumens und Ausweitung des ER und Golgi-Apparates auszeichnet.

Wie schon in dem Kapitel über die somatotropen Zellen, sind auch die Prolaktinzellen in den 2 verschiedenen Zwergwuchsrassen, "lit-Mäuse" und "dwarf-Mäuse", auf Besonderheiten untersucht worden.

Nach ROUX et al. (1982) fällt ein völliges Fehlen von Prolaktinzellen in "dwarf-Mäusen" auf, hingegen WILSON/CHRISTENSEN (1981) und CHRISTENSEN/WILSON (1981) zweifelhafte "mamma-somatotrope" Zellen beschreiben; diese Autoren können mit konventionellen EM-Kriterien somatotrope und mammatrope Zellen in dieser Zuchtlinie nicht unterscheiden. In "lit-Mäusen" hingegen stellen die Autoren (CHRISTENSEN/WILSON, 1981) keine morphologischen Unterschiede zwischen den Prolaktinzellen mutierter und normaler fest, trotz der Tatsache, daß in männlichen und weiblichen "lit-Mäusen" ein Mangel an Prolaktininhalt festzustellen ist (EICHER/BEAMER, 1976), und zum anderen, mutierte Weibchen ihre ersten Jungen wegen fehlender Laktation verlieren (EICHER/BEAMER, 1976; KEOUGH/WOOD, 1979).

C Corticotrope Zelle = ACTH Zelle

a. Häufigkeit und Verteilung:

Der ACTH Zelltyp wird überall in der Drüse gefunden, besonders aber im basalen Teil (YAMADA/YAMASHITA, 1967). DEARDEN/HOLMES (1976) berichten über eine Konzentration dieser Zellen im supero-zentralen und supero-lateralen Anteil der Drüse. Nach BAKER/GROSS (1978) kommen sie im Vergleich zu somatotropen und mammatropen Zellen nur wenig vor, am häufigsten noch neben der ventralen Oberfläche der Drüse und in den lateralen Flügeln, in denen sie bilaterale zentromediale Gruppen bilden.

b. Geschlechtsunterschiede:

SASAKI (1974) kann über keine bemerkenswerten Unterschiede in der Vorkommenshäufigkeit corticotroper Zellen im männlichen und weiblichen Geschlecht berichten. Er gibt im männlichen Tier einen gering höheren Prozentsatz (2,7%) als im weiblichen Diöstrus-Tier (2%) an.

c. Morphologie:

Die ACTH-produzierende Zelle wird als eine Zelle von irregulärer Gestalt (YAMADA/YAMASHITA, 1967) mit 1 - 2 zytoplasmatischen Fortsätzen, die sich zwischen benachbarte Zellkörper drängt (YAMADA/YAMASHITA, 1967; DEARDEN/HOLMES, 1976; BAKER/GROSS, 1978) und diese z.T. einfaßt, beschrieben. Auch der exzentrisch platzierte Kern weist eine ungleichmäßige Gestalt mit gelegentlich tiefen Einkerbungen auf (YAMADA/YAMASHITA, 1967). Für YAMADA/YAMASHITA (1967) stellen die Granula dieser Zellen ein Kriterium zu ihrer Identifikation dar. Die Autoren unterscheiden zwei Typen:

1. unreife, relativ große Granulaformen von runder Gestalt mit einem maximalen Durchmesser von 250 nm. Diese For-

men sind in und um die Golgi-Region herum lokalisiert.

2. Reife, mehr in der Peripherie gespeichert Granula die eher von unregelmäßiger Gestalt sind und deren Durchmesser 200 nm im Mittelwert ausmachen.

Auch die Beschreibungen von DEARDEN/HOLMES (1976) bezüglich der Granula decken sich in etwa mit denen YAMADA/YAMASHITA (1967). DEARDEN/HOLMES (1976) berichten über oft peripher platzierte 125 - 250 nm große Vesikel, die z.T. vermischt mit klaren Vesikeln, kleiner als 200 nm, sind. In Abhängigkeit von der Fixation zeigen ACTH Zellen "hofartige" Granula. Nach Aussagen von YAMADA/YAMASHITA (1967) und KUROSUMI/KOBAYASHI (1969) bei der Ratte tritt nach einfacher OsO_4 -Fixation dieses Phänomen auf, nicht jedoch nach Glutaraldehyd/ OsO_4 -Fixation. Der Golgi-Apparat nimmt den größten Teil des Zytoplasmas ein und besteht aus feinen vesikulären und lamellären Komponenten, die insgesamt ein pferdehufeisenförmiges Profil annehmen (YAMADA/YAMASHITA, 1967; DEARDEN/HOLMES, 1976). Die stabförmigen, dichten (YAMADA/YAMASHITA, 1967; DEARDEN/HOLMES, 1976), häufig aber auch irregulär geformten Mitochondrien zeigen Tendenz, in der Golgi-Region zu aggregieren (YAMADA/YAMASHITA, 1967). Das ER aus zister-nen und bläschenartigen Erweiterungen bestehend (DEARDEN/HOLMES, 1976) ist im Bereich der Mitochondrien lokalisiert (YAMADA/YAMASHITA, 1967).

Ähnlich wie BARNES (1963) bei den übrigen Zelltypen der P.D. zwei physiologische Formen einer jeden Zelle beschrieben hat, berichten auch DEARDEN/HOLMES (1976) über einen zweiten Typ, der sich durch ein umfangreicheres Zellvolumen und zahlreichere Fortsätze, die sich bis hin zu den Blutgefäßen erstrecken, vom ersten, vorher beschriebenen Zelltyp, unterscheiden.

Vermehrte Granulation, ein hypertrophischer Golgi-Apparat, geschwollene, elektronendichte Mitochondrien und erweiterte Zisternen des ER runden das Bild dieser Zellform weiterhin ab (DEARDEN/HOLMES, 1976).

YAMADA/YAMASHITA (1967) führen noch Kriterien zur Differenzierung von FSH und ACTH Zellen an:

1. Im Gegensatz zu den ACTH Zellen kommen FSH Zellen vorwiegend im oberen Teil der Drüse vor.
2. Der Inhalt in FSH Granula ist homogener, weniger elektronendicht und der Durchmesser ist größer als in ACTH Zellen.

d. Autorendiskussion:

Aufgrund experimenteller Untersuchungen, wie Adrenalektomie und Hydrocortisonverabreichung und den daraus resultierenden morphologischen Veränderungen machen YAMADA/YAMASHITA (1967) die vorweg beschriebenen Zellen für die ACTH Produktion verantwortlich.

GOMEZ-DUMM/ECHAVE-LLANOS (1972) beschreiben eine "nicht näher definierte Zelle" von unregelmäßiger Gestalt mit extensiven, die Nachbarzelle umfassenden Fortsätzen, exzentrisch gelagerten z.T. eingekerbten Kern und neben der Plasmamembran lokalisierte Granula. Die Autoren weisen nur auf die Ähnlichkeit dieser, mit den von YAMADA/YAMASHITA (1967) als ACTH beschriebenen Zellen hin, bieten aber in dieser Studie keine eigenen Ansichten über die Funktion dieser Zellen an.

D Gonadotrope Zelle

a. Häufigkeit und Verteilung:

Die gonadotropen Zellen kommen zahlreich und über die ganze Drüse verstreut vor. Eine besonders dichte Anhäufung fällt in der zephalomedialen Region, der sogenannten "Sex-Zone" auf. Besonders große, gonadotrope Zellen erscheinen in der Peripherie der P.D. und entlang des Hypophysenspalt (BAKER/GROSS, 1978).

b. Geschlechtsunterschiede:

Gonadotrope Zellen kommen in männlichen Mäusen zu ca. 23,7%, in weiblichen Mäusen im Diöstrus zu 10,2% vor (SASAKI, 1974). Auch BARNES (1963), BAKER/GROSS (1978) beschreiben mehr gonadotrope Zellen in männlichen als in weiblichen Mäusen. Nur GOMEZ-DUMM/ECHAVE-LLANOS (1972) beobachten in männlichen Mäusen selten LH Zellen. Nach SASAKI (1974) kann man von keinem signifikanten Unterschied im Zellvolumen beider Geschlechter ausgehen. BAKER/GROSS (1978) erscheinen die gonadotropen Zellen aber im männlichen Tier größer als im weiblichen. Zudem beobachten die Autoren im männlichen Tier häufiger zytoplasmatische Vakuolen.

c. Morphologie:

Die LH Zellen weisen eine runde, polygonale, ovale (BARNES, 1963; DEARDEN/HOLMES, 1976) oder auch winkelige Form auf (GOMEZ-DUMM/ECHAVE-LLANOS, 1972). Sie sind häufig dicht neben Kapillaren lokalisiert (BARNES, 1963; GOMEZ-DUMM/ECHAVE-LLANOS, 1972). DEARDEN/HOLMES (1976) geben die Größe der gonadotropen Zelle zwischen 7 und 14 μm an. Die Granula präsentieren sich rund (BARNES, 1963) und elektronendicht (BARNES, 1963; GOMEZ-DUMM/ECHAVE-LLANOS, 1972; DEARDEN/HOLMES, 1976). Ihr Durch-

messer erstreckt sich gewöhnlich auf 100 - 200 nm (BARNES, 1963; GOMEZ-DUMM/ECHAVE-LLANOS, 1972), obwohl auch Granula größer als 300 nm oder kleiner als 75 nm nicht ungewöhnlich sind (BARNES, 1963). YAMADA/YAMASHITA (1967) sprechen von 200 nm, SASAKI (1974) von 150 - 280 nm (Mittelwert 205 ± 35 nm) und DEARDEN/HOLMES (1976) von 240 - 325 nm. Nach GOMEZ-DUMM/ECHAVE-LLANOS (1972) und BARNES (1963) sind sie in der Peripherie lokalisiert. Das ER besteht aus parallelen, abgeflachten Lamellen (BARNES, 1963; GOMEZ-DUMM/ECHAVE-LLANOS, 1972; DEARDEN/HOLMES, 1976). Der Golgi-Apparat ist nur klein und undeutlich strukturiert (BARNES, 1963; DEARDEN/HOLMES, 1976). Die Mitochondrien sind stabartig geformt.

Die FSH Zellen, in der Nähe von Blutgefäßen lokalisiert, haben eine runde oder ovale Gestalt (BARNES, 1963; GOMEZ-DUMM/ECHAVE-LLANOS, 1972; DEARDEN/HOLMES, 1976) und sind zwischen 10 und 15 μ m groß (DEARDEN/HOLMES, 1972). Ihre relativ elektronentransparenten, runden Granula mit einem Durchmesser von 150 - 200 nm (BARNES, 1963; GOMEZ-DUMM/ECHAVE-LLANOS, 1972; DEARDEN/HOLMES, 1976), die aber auch schon mal eine Größe von 250 nm annehmen können (DEARDEN/HOLMES, 1976) liegen über das Zytoplasma verstreut (BARNES, 1963).

Im Gegensatz zu GH, PRL und LH Zellen besteht das ER nicht aus abgeflachten, sondern dilatierten Säckchen (BARNES, 1963; GOMEZ-DUMM/ECHAVE-LLANOS, 1972). Das ER erscheint klein und rund (BARNES, 1963). Der Golgi-Apparat ist nur undeutlich strukturiert (BARNES, 1963; GOMEZ-DUMM/ECHAVE-LLANOS, 1972; DEARDEN/HOLMES, 1976). Die Mitochondrien sind stabförmig und aus elektronendichtem Material. Beide gonadotrope Zellen FSH und LH weisen auch eine hypertrophe Form auf, die sich durch Zunahme des Zellvolumens, der Sekretionsgranula, prominenteren Golgi-System und großzügig erweiterten Zister-

nen des ER auszeichnet (BARNES, 1963; DEARDEN/HOLMES, 1976).

Sowohl BARNES (1963) als auch SASAKI (1974) berichten über Schwierigkeiten, LH von TSH Zellen zu unterscheiden. Nach SASAKI (1974) ist dies anhand der Granulagröße möglich. BARNES (1963) stellt noch folgende Kriterien zur leichteren Differenzierung auf:

1. Die Gestalt von LH Zellen kann rund oder polygonal sein, die der TSH Zellen ist gewöhnlich nur rund.
2. Die LH Granula sind immer elektronendicht, die der TSH Zellen variieren im größeren Rahmen.
3. Die Variationsbreite im Granuladurchmesser liegt bei LH-Zellen zwischen 75 und 300 nm, bei TSH Zellen bei 50 - 100 nm.
4. LH Granula weisen vorwiegend eine periphere Verteilung auf, wogegen sie in TSH Zellen eher zufällig sind und nur in schwach granulierten Zellen eine periphere Lage zeigen.

Auch berichten BARNES (1963) und SASAKI (1974) über die Schwierigkeiten, FSH von TSH Zellen oder LH Zellen zu differenzieren. Unterscheidungskriterien werden aber in diesem Falle nicht aufgeführt.

In neueren Studien zeichnet sich eine ähnliche Entwicklung in der Schilderung der gonadotropen Zellen ab wie in der Ratte: BAKER/GROSS (1978) beschreiben eine polyhedrale bis runde gonadotrope Zelle, die nach immunhistochemischen Färbungen beide Hormone, FSH und LH enthalten. Zu korrespondierenden Ergebnissen kommen auch MC DOWELL et al. (1982). Letztere Autoren färben die P.D. mit anti-rat-LH β -Serum an, wobei sie eine positive Immunreaktion in allen Zellen finden, die die von BARNES (1963) aufgezeigten ultrastrukturellen Kriterien für LH oder FSH aufweisen.

Die Autoren beschreiben die gonadotrope Zelle als eine im Mittelwert $129 \mu\text{m}^2 \pm 9$ große Zelle mit einem $29 \mu\text{m}^2 \pm 2$ großen Kern. Diese Zellen sind von runder oder polygonaler Gestalt, mit stumpfen Fortsätzen. Im Inneren der Zelle finden sich über das Plasma verteilt runde bis leicht versetzte Granula mittlerer Dichte in der Größenordnung von 100 - 300 nm (Mittelwert 216 nm). Das rER ohne bevorzugte Lokalisation weist häufig geringgradige Erweiterungen auf. Der Goli-Apparat besteht aus zahlreichen Lamellen mit dilatierten Säckchen (MC DOWELL al. 1982).

d. Autorendiskussion:

In neueren Studien über die P.D. der Maus scheint das ursprünglich von BARNES (1963), GOMEZ-DUMM/ECHAVE-LLANOS (1972) und DEARDEN/HOLMES (1976) übernommene Konzept "one-cell-one-hormone" für die gonadotropen Zellen nicht bestätigt werden zu können. Durch die Studien von MC DOWELL et al. (1982) können zwar die allgemeinen, ultrastrukturellen Kennzeichen der gonadotropen Zelle, so wie sie von BARNES vorgestellt wurden, bekräftigt werden, nicht jedoch die Unterteilung in getrennte LH und FSH Zellen. So bestätigen auch BAKER/GROSS (1978) nach immunhistochemischen Färbungen, daß die meisten gonadotropen Zellen beide Hormone FSH und LH enthalten. Allerdings gilt es in Zukunft einem, auf immunhistochemischer Ebene aufgetauchten Problem weiter nachzugehen: BAKER/GROSS (1978) entdecken in einigen wenigen gonadotropen Zellen sowohl FSH- β als auch TSH- β positive Immunreaktionen. Somit erscheint es möglich, daß beide Hormone gleichzeitig in der selben Zelle existieren. Dies halten die genannten Autoren aus 2 Gründen für wahrscheinlich:

1. Die Kontrollprozeduren der Antiseren zeigen nur ge-

ringe Kreuzreaktionen.

2. Die Tatsache, daß nur vereinzelte Zellen sich mit beiden Antiseren anfärben (TSH und FSH Antiseren) ist ein überzeugendes Argument gegen eine Kreuzreaktion.

Weitere immunhistochemische Untersuchungen sollen dieser Besonderheit in Zukunft nachgehen (BAKER/GROSS, 1978).

Weiterhin machen BAKER/GROSS (1978) darauf aufmerksam, daß aufgrund morphologischer Ähnlichkeiten, insbesondere aufgrund der polyhedralen Gestalt der gonadotropen Zelle, eine Verwechslung mit corticotropen oder thyreotropen Zellen möglich ist. Immunhistochemische Methoden erleichtern aber eine korrekte Identifizierung.

Die von MORIARTY/GARNER (1977a) und TOUGARD et al. (1980) in der Ratte beschriebenen LH Reaktion in corticotrop-ähnlichen Zellen können MC DOWELL et al. (1982) in der Maus nicht beobachten (MC DOWELL et al., 1982).

E Thyreotrope Zelle = TSH Zelle

a. Häufigkeit und Verteilung:

Die TSH Zellen (thyreotrope Zellen) kommen relativ unregelmäßig in der normalen Mäusehypophyse vor, meist in einiger Entfernung von Blutgefäßen (BARNES, 1963; DEARDEN/HOLMES, 1976). Nach BAKER/GROSS (1978) handelt es sich nur um vereinzelte Zellen in der ventralen Region der P.D.

GOMEZ-DUMM/ECHAVE-LLANOS (1972) bezeichnen ihre Vorkommenshäufigkeit als selten. SASAKI (1974) gibt sie mit 3,5% in männlichen und mit 2,4% in weiblichen Diöstrus-Mäusen an.

b. Geschlechtsunterschiede:

Wie bereits erwähnt, kommen TSH Zellen in männlichen Mäusen nur um 0,9% häufiger vor als in weiblichen Mäusen (SASAKI, 1974). In Bezug auf Größe und Verteilung beobachten BAKER/GROSS (1978) keine Unterschiede in den Geschlechtern.

c. Morphologie:

Die TSH Zellen sind klein, von polygonaler oder dreieckiger Gestalt (BARNES, 1963; GOMEZ-DUMM/ECHAVE-LLANOS, 1972; DEARDEN/HOLMES, 1976), wohingegen sie BAKER/GROSS (1978) als groß und polyhedral schildern.

Ihre Sekretionsgranula sind von variabler Dichte, mit einem Durchmesser von 50 - 100 nm und häufig peripher am Zellrand lokalisiert (BARNES, 1963; GOMEZ-DUMM/ECHAVE-LLANOS, 1972; DEARDEN/HOLMES, 1976). SASAKI (1974) berichtet über eine breitere Schwankung: 80 - 160 nm bei einem Mittelwert von 121 ± 15 nm. YAMADA/YAMASHITA

(1967) zählen sie mit 120 nm zu den kleinsten Granula, die in einer einfachen Reihe neben der Zellmembran lokalisiert sind.

Das ER ist gering entwickelt (BARNES, 1963; GOMEZ-DUMM/ECHAVE-LLANOS, 1972; DEARDEN/HOLMES, 1976). Ribosomen kommen aber auch frei im Zytoplasma vor. Der Golgi-Apparat erscheint etwas rudimentär und ist schlecht abgrenzbar. Die kleinen Mitochondrien präsentieren sich in stabähnlicher Form mit elektronendichten Bereichen. Im Gegensatz zu den anderen beschriebenen Zellen findet sich die 2., hypertrophe Form der TSH Zelle nur ausgesprochen selten in normalen Geweben (BARNES, 1963; DEARDEN/HOLMES, 1976). In "dw-Mäusen" fehlen nach ROUX et al. (1982) TSH Zellen vollständig, welches in Übereinstimmung mit ELFTMANN/WEDELIIUS (1959) berichtet wird. Über TSH Zellen in "lit-Mäusen" wird in der vorliegenden Literatur nichts berichtet.

F Nichtsekretorische, chromophobe Zellen

a. Allgemeines:

FARQUHAR (1957) beschreibt als Erster die Follikularzellen (F-Zellen) in der Ratte. Auch in der Maus wird ein ähnlicher Zelltyp von YAMADA/SANO (1960), YAMADA/YAMASHITA (1967) erwähnt. Die Nomenklatur geht über "Follikularzelle", "Sternzelle" oder "nicht granulierende Zelle" (DINGEMANS/FELTKAMP, 1972).

b. Häufigkeit und Verteilung:

Nach DINGEMANS/FELTKAMP (1972) machen diese Zellen 5% der Zellpopulation aus. YAMADA/YAMASHITA (1967) beschreiben die nicht granulierten Zellen als besonders häufig im "neck part" der Drüse lokalisiert.

c. Morphologie:

Die nicht granulierten Zellen der P.D. der Maus werden als sternförmig (YAMASHITA, 1972; GOMEZ-DUMM/ECHAVE-LLANOS, 1972) und auch als polyhedral (GOMEZ-DUMM/ECHAVE-LLANOS, 1972) beschrieben. Zytoplasmatische Ausläufer enden zwischen benachbarten Zellen oder an der Basalmembran von Kapillaren, an denen sie "End-Füßchen" bilden. Zahlreiche Schnitte haben gezeigt, daß jede Follikularzelle mit mindestens einer Basalmembran in Kontakt steht (DINGEMANS/FELTKAMP, 1972). Der Nukleus dieser Zellen weist eine unregelmäßige Gestalt mit tiefen Einkerbungen auf (GOMEZ-DUMM/ECHAVE-LLANOS, 1972). Die Zellorganellen sind nur gering entwickelt (YAMADA/YAMASHITA, 1967; DINGEMANS/FELTKAMP, 1972).

Diese "Follikular-, Stern- oder nicht granulierten Zellen" charakterisieren sich durch folgende, im weiteren genauer beschriebenen Merkmale:

1. Bildung von Follikeln (DINGEMANS/FELTKAMP, 1972; GOMEZ-DUMM/ECHAVE-LLANOS, 1972; YAMASHITA, 1972).
2. Fehlen von Granula (YAMADA/YAMASHITA, 1967; YAMASHITA, 1972; GOMEZ-DUMM/ECHAVE-LLANOS, 1972).
3. Zellkontakte (YAMADA/YAMASHITA, 1967; DINGEMANS/FELTKAMP, 1972).
4. Lipiddroplets (DINGEMANS/FELTKAMP, 1972).
5. ZILLEN (DINGEMANS/FELTKAMP, 1972).

Die agranulären Zellen limitieren gelegentlich einen interzellulären Spalt und formen dabei einen Follikel (GOMEZ-DUMM/ECHAVE-LLANOS, 1972). Es kommen nur sehr enge Spalten vor, in denen auch kein elektronendichtes Material beobachtet werden kann (DINGEMANS/FELTKAMP, 1972). Die charakteristische Formation eines Follikels ist allerdings selten (YAMASHITA, 1972; GOMEZ-DUMM/ECHAVE-LLANOS, 1972). Unter bestimmten experimentellen Bedingungen wird es deutlich, daß eine kleine Gruppe von F-Zellen nur eine Follikelhöhle eingrenzen. Somit haben die F-Zellen 2 bipolare Seiten: eine freie Oberfläche, die der Höhle gegenüberliegt und eine Seite, die rückwärtig gegen eine Basalmembran zeigt (DINGEMANS/FELTKAMP, 1972). Das Fehlen von Granula wird in den Studien von YAMADA/YAMASHITA (1967), YAMASHITA (1972), GOMEZ-DUMM/ECHAVE-LLANOS (1972) beschrieben. GOMEZ-DUMM/ECHAVE-LLANOS (1972) berichten aber auch über eine geringfügige Granulation bzw. DINGEMANS/FELTKAMP (1972) schildern kleine Vesikel mit einem maximalen Durchmesser von 150 nm. Ein weiteres Charakteristikum sind die Zellkontakte zu benachbarten Zellen: 2 Zellkontakttypen werden beschrieben:

1. junctionale Verbindungen (DINGEMANS/FELTKAMP, 1972; GOMEZ-DUMM/ECHAVE-LLANOS, 1972),
2. Desmosomen (YAMADA/YAMASHITA, 1967; DINGEMANS/FELTKAMP, 1972; YAMASHITA, 1972).

DINGEMANS/FELTKAMP (1972) erwähnen noch neben den Zellkontakten relativ zahlreiche Lipidtropfen als typisch für diesen Zelltyp. An der dem Lumen zugewandten Seite entspringen Zilien oder Mikrovilli. Mikrovilli ragen von der Oberfläche der agranulären Zellen in das Lumen des Follikels (YAMADA/YAMASHITA, 1967; GOMEZ-DUMM/ECHAVE-LLANOS, 1972). DINGEMANS/FELTKAMP (1972) beschreiben ein Zilienmuster vom 9+0-Typ. Nach Meinung von DAHL (1967) müssen die Zilien nicht unbedingt an der Oberfläche der Follikelhöhle gefunden werden, sondern können auch tief im Zytoplasma in alle Richtungen zeigend, sitzen.

Ein weiterer Zelltyp wird zu den nicht granulierten Zellen gerechnet. DINGEMANS/FELTKAMP (1972) beschreiben ihn, bis auf die äußere Form, mit den gleichen Charakteristika wie die Follikularzellen. Hierbei handelt es sich um Randschichtzellen, die den Hypophysenspalt ein- oder mehrschichtig auf beiden Seiten auskleiden und von flacher, epithelartiger Gestalt sind. Sie formen junktionale Komplexe, die das Lumen des Hypophysenspaltes von dem Interzellularspalt der P.D. abgetrennen. Fettropfen, Mikrotubuli, Filamente, Lysosomen, Zilien und gering entwickelte Zellorganellen können, genau wie in den Follikularzellen, beobachtet werden. Auch das Lumen des Hypophysenspaltes enthält in jungen, intakten Tieren, wie auch die vorher beschriebenen Follikel, kein elektronendichtes Material (DINGEMANS/FELTKAMP, 1972).

d. Autorendiskussion:

Die funktionelle Bedeutung der Follikularzellen ist fraglich (DINGEMANS/FELTKAMP, 1972). Untersuchungen verschiedener Art lassen die Autoren zu dem Schluß kommen, daß weder die Randschichtzellen, noch die Follikularzellen sekretorische Funktionen aufweisen (DINGEMANS/FELTKAMP,

1972).YAMADA/YAMASHITA (1967) sprechen den Zellen Stützfunktion zu, hingegen Experimente von DINGEMANS/FELTKAMP (1972) zu morphologischen Veränderungen führen wie: Erweiterung des Follikularlumens und Hypophysenspaltes, Erscheinen von Zilien, und Kolloid im Lumen. Diese Vorgänge lassen eher auf eine Verdauung zerstörten Materials schließen (DINGEMANS/FELTKAMP, 1972). Auch in vitro-Studien von YAMASHITA (1972) lassen den Schluß zu, daß diese Zellen phagozytierende Funktionen besitzen.

2. HYPOPHYSENSPALT

a. Morphologie:

DINGEMANS/FELTKAMP (1972) berichten, daß im Hypophysenspalt junger Mäuse kein Kolloid liegt. Allerdings induzieren Adrenalektomie und Kastration die Entwicklung kolloiden Materials sowohl im Hypophysenspalt als auch in den Follikularhöhlen der Adenohypophyse. Dieser Anstieg geht einher mit einer Zunahme der Zahl und Größe der Mikrovilli, sowohl der Randschicht- als auch Follikularzellen (DINGEMANS/FELTKAMP, 1972).

NAIK (1972) beschreibt an der Grenze zum Hypophysenspalt auf der Seite der Pars intermedia (P.I.) oval oder länglich gestaltete Zellen mit 1 - 2 sehr langen zytoplasmatischen Fortsätzen (NAIK, 1972). Nach DINGEMANS/FELTKAMP (1972) handelt es sich um ein- oder mehrschichtige, den Hypophysenspalt auf beiden Seiten auskleidende Zellen von flacher, epithelartiger Gestalt. Ihre Kerne sind oval oder unregelmäßig und in der Mitte der Zelle lokalisiert. Die Zellen besitzen zahlreiche Zilien und Mikrovilli (DINGEMANS/FELTKAMP, 1972; NAIK, 1972), die in den Spalt hineinragen. Das Zytoplasma erscheint dunkel, mit vielen länglichen Mitochondrien, kleinem Golgi-System, granulärem ER, freien Ribosomen, feinen Filamenten und gelegentlicher Präsenz von Lysosomen. Nebeneinander liegende Randzellen sind durch besonders ausgeprägte Desmosomen verbunden (NAIK, 1972).

b. Autorendiskussion:

Wie BARNES (1963) weist auch DINGEMANS (1969) auf das ungewöhnliche Zilienmuster in der Mäusehypophyse hin. Üblicherweise handelt es sich in anderen Organen um ein 9+2-Muster, hier aber vorwiegend um ein 9+0-Muster. Auf-

grund dieses, von der Norm abweichenden Aufbaus, sind Vermutungen laut geworden, daß diesen Zilien keine motorische Funktion zukommt. AFZELIUS (1969) zeigt aber an einigen Flagellaten mit Zilien nach dem 9+0-Muster mobile Funktionen auf. Daher mag es verfrüht sein, anzunehmen, daß Zilien in der Hypophyse Motilität missen lassen (FOSTER, 1971).

Auch andere Autoren erwägen eine Transportfunktion: Es ist bekannt, daß die P.I. nicht reich mit Blutgefäßen ausgestattet ist. NAIK (1972) vermutet in den Randschichtzellen der P.I. eine Transporteinrichtung für die Sekretionsprodukte der P.I.. So erscheint es möglich, daß die Produkte der P.I. mit Hilfe der Mikrovilli und Zilien durch die Interzellulärspalten zu den perivaskulären Spalten und Blutkapillaren transportiert werden. Da das Endothel der Kapillaren Fenster zeigt, könnten durch diese die Sekrete der P.I. in das Blut gelangen (NAIK, 1972).

3. PARS INTERMEDIA

a. Allgemeines:

Im Prinzip scheinen sich die Pars intermedia (P.I.) von Maus und Ratte nicht zu unterscheiden (STOECKEL et al., 1981). Folgende Zellformen der P.I. werden in der Literatur in der Mäusehypophyse erwähnt:

1. MSH Zellen (STOECKEL et al., 1981; SCHMITT et al., 1982),
2. helle und dunkle Zellen (NAIK, 1972; 1973b),
3. corticotrope Zellen (STOECKEL et al., 1973a, b; 1981; (NAIK, 1973b),
4. sternförmige Zellen ohne Sekretionsgranula (STOECKEL et al., 1981),
5. Epithelzellen, die den Hypophysenspalt auskleiden (NAIK, 1972; STOECKEL et al., 1981).

b. Morphologie:

Die Mehrheit der Zellen in der P.I. erscheinen polygonal bis oval mit einem runden bis ovalen Kern, der gelegentlich Einkerbungen aufweist und einem im Zentrum lokalisierten Nukleolus. Das gut entwickelte ER zeigt Zisternenbildung und wird von einer oberflächlich rauhen doppelten Membran umgeben. Runde, ovale bis längliche Mitochondrien mit einer dichten Matrix und gut entwickelten Cristae und ein ebenfalls gut entwickelter Golgi-Apparat mit lamellenartigen Membransystemen, in dem Granula mit elektronendichtem Kern und elektronenhellen Vesikel sichtbar werden, sind vorhanden (NAIK, 1972; 1973b).

Diese Zellen enthalten 2 Typen von Granula:

- a. Granula mit einem elektronendichten Kern und einem Durchmesser von 150 - 250 nm,
- b. elektronendichte Vesikel, deren Durchmesser 300 - 400 nm ausmachen (NAIK, 1972; 1973b).

Bei diesen Zellen handelt es sich um "helle Zellen", die sich nach NAIK (1973b) mit immunhistochemischen Färbemethoden sowohl mit MSH als auch ACTH Antiseren anfärben (NAIK, 1973b).

Auch STOECKEL et al. (1981) und SCHMITT et al. (1982) beschreiben den häufigst vorkommenden Zelltyp der P.I. als große polygonale Zelle mit gut entwickeltem Golgi-Apparat und ER. Sie weist reichlich Sekretionsgranula verschiedener Größe und Dichte auf. Variationen in der Dichte stehen nach Meinung der Autoren im Zusammenhang mit dem Reifungsprozeß der Granula. Sie verlieren an Elektronendichte beim Verlassen der Golgi-Region, je mehr sie in der Peripherie akkumulieren (STOECKEL et al., 1981; SCHMITT et al., 1982). Im Gegensatz zu NAIK (1973b) halten STOECKEL et al. (1981), SCHMITT et al. (1982) diese Zelle für eine MSH Zelle; sie zeigt deutliche positive Immunreaktion mit β -MSH-Antiseren (STOECKEL et al., 1981). Sie reagieren nicht oder nur schwach mit ACTH 1-24-Antiseren (STOECKEL et al., 1973b).

Unter den Autoren beschreibt nur NAIK (1972; 1973b) den "dunklen Zelltyp" in der Mäuse-P.I., der weniger häufig unter den glandulären Zellen der P.I. vorkommt. Dieser Zelltyp ist kleiner und von unregelmäßiger Gestalt mit einem dichten Zytoplasma. Der Kern liegt im Zentrum oder an der Peripherie der Zelle. Manchmal fallen Vakuolen auf, die wahrscheinlich im Zusammenhang mit dem geschwollenen rER zu sehen sind. Ansonsten kommen nur wenige Mitochondrien vor. Sowohl ER, wie Golgi-System sind schlecht entwickelt (NAIK, 1972). Auch diese Zellen enthalten die gleichen 2 Granulaformen und färben sich ebenfalls, nach Aussage NAIK'S (1973b), mit ACTH- als auch MSH-Antiseren an, wie schon in den "hellen Zellen" beschrieben worden ist (NAIK, 1973b).

Des weiteren berichten STOECKEL et al. (1973a; 1981) und NAIK (1972; 1973b) von einem Zelltyp, der offensichtlich corticotroper Natur ist. Sie präsentieren sich kleiner als die MSH Zellen und sind von irregulärer, sternförmiger (STOECKEL et al., 1973a; 1981) bis winkelliger Gestalt (NAIK, 1973b). Ihre Granula sind 150 - 200 nm groß (NAIK, 1973b) bzw. 160 - 250 nm (STOECKEL et al., 1973a; 1981) und liegen vorwiegend an der Peripherie der Zelle. Das morphologische Zellbild deckt sich mit der ACTH Zelle der P.D. (STOECKEL et al., 1973a; 1981; NAIK, 1973b). Nahezu ausschließlich dominieren diese ACTH Zellen neben nur wenigen MSH Zellen in der rostralen Zone der Mäuse-P.I. (STOECKEL et al., 1973a/b; 1981) in Form eines homogenen Haufens (STOECKEL et al., 1981). Sie erscheinen aber auch nahe dem Hypophysenspalt (NAIK, 1972; 1973b; STOECKEL et al., 1973a) entlang des "Neural lobe" (NAIK, 1973b; STOECKEL et al., 1981) und im zentralen Anteil der P.I. Diese ACTH Zellen färben sich eindeutig mit ACTH-, nicht aber mit MSH-Antiseren an (NAIK, 1973b; STOECKEL et al., 1981).

Ein weiterer, nach Meinung der Autoren (STOECKEL et al., 1973a) ebenfalls zu den corticotropen Zellen zu zählender Zelltyp zeigt morphologische Veränderungen nach Adrenalectomie, färbt sich aber nicht mit ACTH oder MSH Antiseren an. Diese Zelle unterscheidet sich von der typischen ACTH Zelle durch die geringe Größe ihrer Sekretionsgranula, die zwischen 100 - 300 nm rangieren (STOECKEL et al., 1973a).

Sowohl die corticotropen Zellen als auch die MSH Zellen der P.I. stehen in häufigem Kontakt mit aminergen Nervenfasern (STOECKEL et al., 1973a).

Weiterhin werden von STOECKEL et al. (1981) sternförmige Zellen ohne Sekretionsgranula, die sich wie ein loses

Netzwerk über die P.I. erstrecken, beschrieben.

Vereinzelte, gonadotrope Zellen vermengen sich in der Peripherie der rostralen Zone mit corticotropen Zellen (STOECKEL et al., 1973a).

Auch die schon bei der Ratte beschriebenen, den Hypophysenspalt auskleidenden Epithelzellen kommen in der Mäusehypophyse in gleicher Weise vor (NAIK, 1972; STOECKEL et al., 1981) (siehe auch Kapitel "HYPOPHYSENSPALT").

c. Autorendiskussion:

Differenzen in der vorliegenden Literatur bestehen dahingehend, daß STOECKEL et al. (1981) die Mehrzahl der glandulären Zellen als MSH Zellen interpretierten, hingegen NAIK (1973b) und auch ROUX/DUBOIS (1976) sowohl mit MSH- als auch mit ACTH-Antiseren eine positive Immunreaktion in diesen "hellen Zellen" erzielten. NAIK (1973b) als auch ROUX/DUBOIS (1976) geben Spezifitätskontrollen an, die Kreuzreaktionen ausschließen. STOECKEL et al. (1973a, 1981) gehen auf die Problematik näher ein:

Schon aufgrund experimenteller Bedingungen erscheinen es STOECKEL et al. (1973a) unwahrscheinlich, daß MSH Zellen auch ACTH synthetisieren, denn nach Entfernung der P.D. verliert der neurointermediäre Lappen seine corticotrope Aktivität. Ebenfalls bleibt eine Antwort auf neurogenen Stress (MIALHE/VOLOSS, 1958) aus. Ähnlich verschwindet auch die corticotrope Aktivität der P.I. in einem Inkubationsmedium, während unter den gleichen Bedingungen die ACTH Synthese in der P.D. bestehen bleibt (MIALHE/VOLOSS, 1958). Die MSH Zellen sind offensichtlich nicht fähig, durch Synthese den ACTH Inhalt der P.I. aufrecht zu erhalten. Entsprechend zu MIALHE/VOLOSS (1958)

erscheint es STOECKEL et al. (1973a) möglich, daß der ACTH-Inhalt des neurointermediären Lappens antehyophysialen Ursprungs ist. Die Möglichkeit, daß ACTH von MSH Zellen aufgenommen und fixiert wird, räumen sie ein (STOECKEL et al., 1973a). Allerdings gelingt es den Autoren nach anfänglich leichten positiven ACTH-Immunreaktionen in den MSH Zellen, durch eine Verbesserung der Techniken in Bezug auf Einbettung, Fixation und Färbung klar immunhistochemisch zwischen MSH und ACTH Zellen zu differenzieren. Die in der Literatur immer wieder aufgeführte positive ACTH-Immunreaktion in den MSH Zellen führen die Autoren auf das gemeinsame Vorläufermolekül beider Hormone, das in den 2 verschiedenen Zelltypen nachzuweisen ist, zurück (STOECKEL et al., 1981).

Übereinstimmend berichten die Autoren aber von einer ausschließlich positiven ACTH-Immunreaktion in den auch schon morphologisch als corticotrop identifizierten Zellen (NAIK, 1973b; STOECKEL et al., 1981). Mit einer höheren Verdünnung der ACTH-Antiseren verringert sich die Färbintensität in hellen und dunklen Zellen, bleibt aber in den corticotropen Zellen konstant. NAIK (1973b) schlußfolgert damit, auch für die Maus, wie schon bei der Ratte, eine höhere Konzentration von ACTH in den corticotropen als in den "hellen und dunklen" Zellen. Auch die schon bei der Ratte beschriebenen Färbeunterschiede in den Granula des Golgi-Komplexes bei ACTH Zellen und "hellen und dunklen" Zellen (NAIK, 1973b) gelten für die Maus in gleicher Weise.

4 PARS TUBERALIS

Wie schon in der Ratte beschrieben, können auch in der Maus 3 grundsätzliche Formen von Zellen in der Pars tuberalis (P.T.) unterschieden werden:

1. Epithel- oder Follikularzellen
2. Sekretorische Zellen
3. Vereinzelte gonadotrope Zellen in der Nähe der P.D.
(DELLMAN et al., 1974).

Die Follikularzellen kleiden in jungen Mäusen weit dilatierte (DINGEMANS/FELTKAMP, 1972) Lumina der P.D. aus. Diese Lumina enthalten im Gegensatz zu den zystischen Formationen der P.D. kolloides Material unterschiedlicher Natur (DINGEMANS/FELTKAMP, 1972). Die Follikel auskleidenden Zellen sind untereinander durch "tight junctions" (DINGEMANS/FELTKAMP 1972; DELLMAN et al., 1974) und auch Desmosomen (DINGEMANS/FELTKAMP, 1972) verbunden. Von ihrem apikalen Pol ragen Mikrovilli in das Lumen, häufig sind die Zellen auch mit Zilien besetzt. Die soeben beschriebenen Follikularzellen liegen auch vereinzelt, ohne Bezug zu einer zystischen Höhle, unter den übrigen sekretorischen Zellen der P.T. verstreut (DELLMAN et al., 1974).

Die sekretorischen Zellen der P.T. weisen eine spezifische Morphologie auf. Sie unterscheiden sich eindeutig von anderen bekannten Zelltypen der Adenohypophyse. Ihre unregelmäßig in der Peripherie verteilten Granula variieren in weiten Grenzen. Sie weisen einen Durchmesser von 140 - 300 nm auf. Der Golgi-Apparat erscheint gut entwickelt und präsentiert sich in Form verschiedener Säckchen und vesikulärer Komplexe (DELLMAN et al., 1974). Neben zahlreichen länglichen und gewundenen Profilen des rER enthalten

die Zellen zahlreiche große und dichte Mitochondrien, die wie zufällig über das Zytoplasma verteilt liegen. Die Lysosomen sind gewöhnlich klein und charakterisieren die Sekretionszelle durch ihre becherförmige Gestalt (DELLMAN et al., 1974).

Wie bereits erwähnt, werden auch vereinzelte gonadotrope Zellen in der Nähe der P.D. beschrieben (DELLMAN et al., 1974).

V. KANINCHEN

1. KERNEINSCHLÜSSE

a. Morphologie:

Als Besonderheit werden in der Adenohypophyse des Kaninchens verschiedene Kerneinschlüsse beschrieben: FOSTER et al. (1965) machen diese Beobachtung ausschließlich in Zellen der P.D. laktierender Kaninchen. Zellen mit dieser Besonderheit repräsentieren Zellen des Typs I und II; sie werden in der Studie von YOUNG et al. (1965) näher als azidophile Zellen (vermutlich Prolaktin- oder somatotrope Zellen) beschrieben. Die zahlreichen membranumgebenen zirkulären Einschlüsse von unterschiedlicher Größe ähneln den elektronendichten Granula des Zytoplasmas (FOSTER et al., 1965). ALLANSON et al. (1966) beschreiben die selben intranukleären Einschlüsse in Prolaktinzellen. Mit Spezialfärbungen können die Autoren keine RNA oder DNA in diesen Formationen nachweisen. Im Gegensatz zu Foster et al. (1965) entdecken ALLANSON et al. (1966) die intranukleären Körper auch in nicht laktierenden weiblichen und männlichen Tieren, allerdings nur mit einer Häufigkeit von 0,5%. In trächtigen Tieren mehrte sich ihre Anzahl von 0,8% zu Beginn auf 6,9% zum Ende der Trächtigkeit.

In laktierenden Tieren steigt die Zahl der Kerneinschlüsse weiter an von 2,8% auf 10,9% bis zur 3. Woche post partum (p.p.). In den darauffolgenden Tagen (22 - 34 Tage p.p.) verringern sie sich wieder von 1,6% auf 0,7% (ALLANSON et al., 1966).

CHATTERJEE (1973b) berichtet ebenfalls von intranukleären Einschlüssen, betont aber, daß diese nichts mit denen von

FOSTER et al. (1965) beschriebenen gemeinsam haben. Der Autor geht auch nicht nur von einem, sondern verschiedenen Typen intranukleärer Körper aus: der Typ I, die am häufigsten vorkommende Einschluß-Art, charakterisiert sich durch seine nadelähnlichen Substrukturen in Form eines Bündels. Jede der Substrukturen weist eine Länge zwischen 550 nm und $3,2 \mu$ und eine Breite von ca. 9 nm auf. Der II. Einschlußtyp, weniger häufig als der I., beinhaltet eine Variation von membranumgebenen, runden Formen mit einem Durchmesser zwischen 1,3 und $1,9 \mu$. Einige von ihnen haben ein blasses, zentrales Gebiet mit verstreuten, runden (40 nm im Durchmesser) und filamentähnlichen Strukturen (5 nm im Durchmesser). Andere wiederum präsentieren entweder einen dunklen Kern oder ein relativ blasses Zentrum. Eine III. Einschlußart beobachtet der Autor nur in Organ- und Zellkulturen, nicht aber in vivo, auf die deshalb nicht näher eingegangen wird. Der fibrilläre Einschlußtyp I und der runde Typ II kommen in den interstitiellen und Drüsenzellen der P.D. vor sowie in den interstitiellen und ACT-Typ Zellen der P.I. (CHATTERJEE, 1975b).

b. Autorendiskussion:

Die Natur der intranukleären Einschlüsse ist unklar (ALLANSON et al., 1966). FOSTER et al. (1965) nehmen an, daß die intranukleären Granula entweder Vorläufer oder identisch mit den Sekretionsgranula des Zytoplasmas sind. Allerdings sind die intranukleären Körper manchmal größer als die extranukleär gelegenen Granula (FOSTER et al., 1965). ALLANSON et al. (1966) vermuten eine Beziehung zwischen den intranukleären Einschlüssen und der Sekretionsrate der Prolaktinzellen.

Die intranukleären Einschlüsse des Typs I und II nach CHATTERJEE (1975b) müssen eine getrennte Betrachtungs-

weise erfahren (CHATTERJEE, 1975b): die fibrillären Einschlüsse des Typ I erscheinen in gesunden, normalen Zellen der Adenohypophyse des Kaninchens. Ähnliche Einschlüsse werden in normalen Neuronen und ependymalen Zellen der Ratte (CHANDLER/WILLIS, 1966; HIRANO/ZIMMERMANN, 1967) in Gliazellen des 'Dogfish' (MUGNAINI, 1967) in virusinfizierten Neuronen des Goldhamsters (POPOFF/STEWART, 1968), in Neuronen, exokrinen Pankreas- und Retikulum-Zellen der Milz der Henne (DAHL, 1970) und in sympathischen Neuronen des Kaninchens (DIXON, 1970) als auch in Organkulturen der P.D. des Kaninchens (PATHAK/FISK, 1974) beschrieben. Da sie in solch einer Variation von Zellen auftauchen, unter normalen und experimentellen Bedingungen, sind "fibrilläre Kernstrukturen" wahrscheinlich normale nicht pathologische Organellen (CHATTERJEE, 1975b).

KRISHAN et al. (1967) mißlingt es, Ribonuklein- und Desoxyribonukleinsäure in den fibrillären Einschlüssen durch histochemische Färbemethoden und Enzymextraktionen nachzuweisen, kann aber zeigen, daß sie wahrscheinlich Proteine enthalten. Die Anzahl und Größe der Einschlüsse in den Zellen mag eventuell abhängen von dem metabolischen Status des Kerns, oder der zellulären Aktivität.

Die dem Typ II ähnelnden Körper sind ebenfalls in einer Vielzahl anderer Zellen gefunden worden (POPOFF/STEWART, 1968; DAHL, 1970). Ihre Bedeutung ist unklar. Die Frage, in wie weit Typ I und II in einer Beziehung zueinander stehen, bleibt offen (CHATTERJEE, 1975b).

2. ZILIEN

a. Morphologie:

Sowohl SALAZAR (1963), YOUNG et al. (1965) als auch CHATTERJEE (1976) beschreiben Zilien in der Adenohypophyse des Kaninchens. YOUNG et al. (1965) beobachten sie in glandulären als auch interstitiellen Zellen, CHATTERJEE (1976) in der P.I., an den Epithelzellen des Hypophysenspaltes, an den interstitiellen Zellen und ACT-Typ Zellen. Manchmal erscheinen sie im Zytoplasma lokalisiert zu sein, gewöhnlich ragen sie aber in einen Interzellulärspalt hinein (SALAZAR, 1963). Das Muster der Zilien entspricht nicht immer dem üblichen 9+2 Muster (FOSTER, 1971). Es kommt als meistbeobachtete Aufbauform des 9 + 0 Muster vor, neben 9 + 1 und 8 + 1 Formen (SALAZAR, 1963). Auch nach CHATTERJEE (1976) tritt das Arrangement der Zilien nicht einheitlich auf und variiert von einem 9+0, 8+1, 7+1, 6+1 bis zu einem 5+1 Muster.

b. Autorendiskussion:

Aufgrund des ungewöhnlichen Zilienmusters ist angenommen worden, daß die Zilien in der Hypophyse keine Motilität besitzen. FOSTER (1971) schließt sich aber dieser Ansicht nicht an, denn in einer Arbeit von AFZELIUS (1969) wird an Flagellaten mit ähnlichem Zilienmuster Bewegungen nachgewiesen.

3. PARS DISTALIS

A Allgemeines

In der Pars distalis (P.D.) des Kaninchens lassen sich, im Gegensatz zu Ratte und Maus, 2 unterschiedliche Bereiche unterscheiden:

1. Die Pars distalis "proper" in postero-ventraler Position und
2. die Zona tuberalis in anterior-ventraler Position (YOUNG et al., 1965; FOSTER, 1971).

Die Pars distalis "proper" besteht aus granulierten, in Reihen angeordneten Zellen, die durch Kapillaren getrennt werden (YOUNG et al., 1965). Dabei handelt es sich um zahlreiche, azidophile Zellen, unter die sich nur vereinzelt PAS-positive mukoide mischen. Im Gegensatz dazu wird das Bild der Zona tuberalis genau umgekehrt durch vorwiegend PAS-positive mukoide Zellen, arrangiert in kleinen Haufen, geprägt. Nur wenige azidophile Zellen in der Nachbarschaft zur Pars distalis "proper" treten auf. Die Zona tuberalis erscheint sehr vaskulisiert und steht in enger Verbindung zur Pars tuberalis (FOSTER, 1971).

Die mukoiden PAS-positiven Zellen beider Regionen ähneln sich in ihrer Morphologie, mit der Ausnahme, daß die Granula dieser Zellen in der Zona tuberalis im Schnitt größer (150 - 220 nm) als in der Pars distalis "proper" (100 - 120 nm) sind (FOSTER, 1971). Im Übrigen kann die Pars distalis "proper" und Zona tuberalis als eine Einheit betrachtet werden; auf dennoch bestehende Unterschiede wird bei der Beschreibung der einzelnen Zellformen eingegangen.

B Somatotrope Zelle = STH Zelle

a. Häufigkeit und Verteilung:

Prinzipiell gilt es 2 azidophile Zelltypen in der Pars distalis (P.D.) des Kaninchens zu unterscheiden: somatotrope Zellen und Prolaktinzellen (SALAZAR, 1963; YOUNG et al., 1965; ALLANSON et al., 1966). Die somatotrope Zelle repräsentiert den häufigsten Zelltyp aller Parenchymzellen (YOUNG et al., 1965; ALLANSON et al., 1966; SCHECHTER, 1971; FOSTER, 1971). Sie kommt nur in der Pars distalis "proper", nicht in der Zona tuberalis vor (YOUNG et al., 1965; ALLANSON, 1966) bzw. FOSTER (1971) beobachtet sie vorwiegend in der Pars distalis "proper" und nur vereinzelt in der Zona tuberalis.

b. Morphologie:

Die somatotrope Zelle ist relativ klein (SALAZAR, 1963; SCHECHTER, 1971), kleiner als die Prolaktinzelle (FOSTER, 1971), weist aber die selbe runde bis ovale Gestalt auf (ALLANSON et al., 1966; SCHECHTER, 1971; FOSTER, 1971). Der Kern, exzentrisch (SALAZAR, 1963) oder zentral (SCHECHTER, 1971) gelegen, kann unregelmäßig oder auch rund geformt sein (ALLANSON et al., 1966). Das Zytoplasma umgibt elektronendichte, homogene, d.h. ohne Substrukturen oder perigranuläre Hofbildung ausgeprägte Granula (SALAZAR, 1963; YOUNG et al., 1965; SCHECHTER, 1971; FOSTER, 1971), die rund bis oval einen maximalen Durchmesser von 380 - 400 nm aufweisen (SALAZAR, 1963; SCHECHTER, 1971). YOUNG et al. (1965; 1967) und FOSTER (1971) geben den Durchmesser etwas geringer an mit 170 - 350 nm bei einem Mittelwert von 270 nm.

Die somatotropen Zellen erscheinen in der P.D. sowohl in ausgeprägter als auch in leicht granulierter Form (SALAZAR, 1963; ALLANSON et al., 1966).

Das ER liegt in parallelen Lamellen nahe dem Plasmalemm (SCHECHTER, 1971), ansonsten erinnert Form und Verteilung des Ergastoplasmas und das Arrangement der relativ wenigen Mitochondrien an die Prolaktinzelle (FOSTER, 1971).

c. Autorendiskussion:

Keiner der Autoren führt immunhistochemische Untersuchungen an, um die so beschriebene Zelle als Ursprung für STH zu verifizieren. Die Autoren stützen die Identitätsbestimmung auf die Ähnlichkeit dieser Zelle zu den somatotropen Zellen in anderen Tierarten (SALAZAR, 1963): so z.B. auf die Rattenhypophyse, in der morphologisch gleichgestaltete Zellen durch "growth-hormone releasing"-Faktor aktiviert werden konnten (FOSTER, 1971).

Da es sich bei der azidophilen Zelle um den häufigsten Zelltyp handelt, werden YOUNG et al. (1965) zu der Vermutung veranlaßt, daß es sich, wie auch in anderen Spezies, um eine somatotrope Zelle handelt.

C Prolaktinzelle = mammatrope Zelle

a. Verteilung:

Die Prolaktinzellen kommen in der postero-ventralen Pars distalis "proper", an der lateralen Oberfläche der Drüse, als auch nahe der Verbindungsstelle der P.D. mit der P.I. vor. Kleine Haufen liegen auch im zentralen Bereich; sie dehnen sich nur wenig in die dorsale Hälfte der Drüse aus (ALLANSON et al., 1966). Auch FOSTER (1971) betont, daß Prolaktinzellen nur in der Pars distalis "proper" und nicht in der Zona tuberalis auftreten.

b. Morphologie:

Der 2. azidophile Zelltyp der P.D. wird repräsentiert durch die Prolaktinzelle (SALAZAR, 1963; YOUNG et al., 1965; FOSTER, 1971). Es handelt sich um eine große (SALAZAR, 1963; ALLANSON et al., 1966; SCHECHTER, 1971; FOSTER, 1971) nach YOUNG et al. (1965; 1967) um die größte Zelle. Sie weist runde (YOUNG et al., 1965; 1967; FOSTER, 1971) bis polygonale (ALLANSON et al., 1966) Gestalt auf bzw. ähnelt der somatotropen Zelle (SCHECHTER, 1971). Der runde, bläschenförmige Kern (ALLANSON et al., 1966) liegt exzentrisch (SALAZAR, 1963; YOUNG et al., 1965; 1967). Dieser Zelltyp wird vor allem durch seine großen runden bis ovalen Granula (SALAZAR, 1963; YOUNG et al., 1965; 1967; FOSTER, 1971) charakterisiert. Ihre Größenordnung bewegt sich zwischen 600 - 800 nm (SALAZAR, 1963) bzw. 250 - 550 nm (Mittelwert 420 nm) (YOUNG et al., 1965; SCHECHTER, 1971; FOSTER, 1971). Es sind elektronendichte (YOUNG et al., 1965; FOSTER, 1971), membranumgebene Granula (FOSTER, 1971). Das wenige rER (SALAZAR, 1963) ist in Form konzentrischer Lamellen um einen Kern herum (YOUNG et al., 1965; FOSTER, 1971) aber auch im Bereich der

Granula angeordnet (FOSTER, 1971). An einem Pol der Zelle lokalisierte (YOUNG et al., 1965), kleine Mitochondrien mit transversal verlaufenden Cristae aber auch geschwollene Formen fallen auf (SALAZAR, 1963). Die Golgi-Region ist nur mäßig entwickelt (SALAZAR, 1963; SCHECHTER, 1971).

c. Autorendiskussion:

Die beschriebene Zelle wird von den Autoren als Prolaktinzelle angesehen, zum einen aufgrund der Ähnlichkeit zu den Prolaktinzellen in anderen Spezies (SALAZAR, 1963; YOUNG et al., 1967) und zum anderen aufgrund der charakteristischen Veränderungen in Trächtigkeit und Laktation (ALLANSON et al., 1966; YOUNG et al., 1967; FOSTER, 1971)

D Corticotrope Zelle = ACTH Zelle

Der zelluläre Ursprung des ACTH ist nach wie vor Thema kontroverser Diskussionen (SCHECHTER, 1971). Letztendlich bleibt in der vorliegenden Literatur die genaue Identifizierung der corticotropen Zelle in der Kaninchenhypophyse ein ungeklärtes Problem: SCHECHTER (1969) vermutet, daß der Ursprung für ACTH möglicherweise eine sternförmige chromophobe agranuläre (oder nur sehr gering granulierte) Zelle darstellt. Häufig beinhaltet diese beschriebene Zelle aber zahlreiche morphologische Charakteristika der Sternzellen (SCHECHTER, 1971), denen vorwiegend andere Funktionen zugesprochen werden (siehe Kapitel "nichtsekretorische-chromophobe Zelle).

SALAZAR (1963) beschreibt eine Zelle als Ursprung für ACTH, die sich durch besondere Größe (2-3x größer als alle anderen Zellen der Drüse) und klares "mottenartiges" Zytoplasma auszeichnet. Der Kern erscheint im Vergleich zum Zytoplasma klein. Dieser Zelltyp liegt über die ganze P.D. verstreut, zeigt sich aber besonders häufig in der Zona tuberalis und nahe der P.I.. Die sehr feinen Granula mit einem maximalen Durchmesser von 300 nm weisen mäßige Elektronendichte auf und liegen unregelmäßig über das Zytoplasma verteilt. Granula werden auch in dem hoch entwickelten Golgi-System sichtbar. Das rER erscheint klein und linear angeordnet. Dieser besondere Zelltyp reagiert nicht auf Kastration, Thyroidektomie etc. und macht daher seine Interpretation schwierig. SALAZAR (1963) weist auf die Notwendigkeit weiterer Studien hin (Adrenalektomie, Cortisonbehandlung), die zu einer abschließenden Identitätsbestimmung dieses Zelltypes unentbehrlich sind (SALAZAR, 1963).

Nach Beobachtung von YOUNG et al. (1965) handelt es sich bei der soeben beschriebenen Zelle um eine Zelle der P.I.

Experimentelle Untersuchungen stellt FOSTER (1971) an. Er behandelt Kaninchen mit "Metyrapone", einer Substanz, die zu einer Steigerung der adrenocorticalen Aktivität führt. Daraufhin kann er einen Zelltyp beschreiben, der nur in der Adenohypophyse wiederholt behandelte Tiere, also nur unter diesen experimentellen Bedingungen auftritt (FOSTER, 1971).

E Gonadotrope Zelle

a. Verteilung:

Nach SALAZAR (1963) dominieren die gonadotropen Zellen in der Zona tuberalis und nahe der P.I.; sie werden häufig in der Nachbarschaft von Kapillaren angetroffen. FOSTER (1971) berichtet demgegenüber von einer Verteilung der gonadotropen Zellen sowohl in der Pars distalis "proper" als auch in der Zona tuberalis.

b. Morphologie:

Bei der gonadotropen Zelle handelt es sich um eine etwas größere Zelle (SALAZAR, 1963; SCHECHTER, 1971). Die Angaben in der Literatur über die äußere Form der gonadotropen Zelle decken sich nicht gänzlich: so beschreibt SALAZAR (1963) und SCHECHTER (1971) eine runde Kontur, hingegen FOSTER (1971) eine unregelmäßigere Außenform beobachtet hat, unregelmäßiger als die der somatotropen und Prolaktinzelle. Die Granula, 280 - 300 nm groß (SALAZAR, 1963; SCHECHTER, 1971), weisen z.T. mäßig variable, aber auch eine hohe uniforme Elektronendichte auf (SALAZAR, 1963). FOSTER (1971) vergleicht die Granula der gonadotropen Zelle der Pars distalis "proper" und der Zona tuberalis und stellt fest, daß der durchschnittliche Granuladurchmesser in der Zona tuberalis signifikant größer (220 nm) als in der Pars distalis "proper" (150 nm) ist. Die Mitochondrien konzentrieren sich an einem Pol der Zelle (FOSTER, 1971). Der Kern soll nach Angaben von SALAZAR (1963) zentral, nach SCHECHTER (1971) vorwiegend exzentrisch liegen.

c. Autorendiskussion:

Anhand morphologischer Kriterien können weder SALAZAR (1963) noch FOSTER (1971) überzeugend 2 Typen gonado-

troper Zellen, nämlich FSH und LH, wie sie in anderen Spezies beschrieben werden, differenzieren (SALAZAR, 1963; FOSTER, 1971), obwohl frühere Beobachtungen dafür sprechen, daß LH-Gonadotropin vorwiegend in der Pars distalis "proper", FSH-Gonadotropin vorwiegend in der Zona tuberalis vorkommen (FOSTER, 1971).

Die Identität der beschriebenen Zelle als gonadotrope Zelle sieht FOSTER (1971) durch experimentelle Untersuchungen wie Kastration unterstützt, da diese zu markanten morphologischen Veränderungen führen (Degranulation, Hypertrophie). Die experimentellen Beobachtungen bestätigen aber noch nicht endgültig ihre Identität (FOSTER, 1971).

F Thyreotrope Zelle = TSH Zelle

a. Morphologie:

Übereinstimmend wird in der Literatur die Gestalt der TSH Zelle als unregelmäßig bzw. winkelig beschrieben (SALAZAR, 1963; SCHECHTER, 1971; FOSTER, 1971). FOSTER (1971) berichtet von langen, zytoplasmatischen Fortsätzen, die diese Zelle zwischen anderen Parenchymzellen ausstreckt. Die recht kleinen Granula mit einem Durchmesser von nur maximal 150 nm (SALAZAR, 1963; SCHECHTER, 1971) weisen hohe Elektronendichte und runde Konturen auf (SALAZAR, 1963). FOSTER (1971) stellt wiederum im Mittelwert einen kleineren Granuladurchmesser in den Zellen der Pars distalis "proper" (100 nm) als in denen der Zona tuberalis (120 nm) fest. Die Granula sind häufig peripher, entlang der Plasmamembran (SALAZAR, 1963; FOSTER, 1971) angeordnet. Der Kern, exzentrisch lokalisiert, von variabler Elektronendichte, weist einen gut sichtbaren Nukleolus auf; mäßig entwickeltes ER, kurze Mitochondrien und ein großer Golgi-Komplex füllen weiterhin die Zelle (SALAZAR, 1963).

b. Autorendiskussion:

Anhand des morphologischen Vergleiches mit thyreotropen Zellen in anderen Spezies, zieht SALAZAR (1963) den Rückschluß auf die Identität der Zelle. Dagegen stützt FOSTER (1971) seine Identitätsbestimmung auf experimentelle Untersuchungen: Partielle Suppression der Thyroxinproduktion durch "Propylthiouracil (P.T.U.)" führt zu hypertrophischen Zellformen, besonders in TSH Zellen, aber auch zu einem geringen Teil in gonadotropen und somatotropen Zellen.

YOUNG et al. (1965) beschreiben 2 weitere Zelltypen ("III. und IV Zelltyp") denen die Autoren gonadotrope bzw.

thyreotrope Funktion nicht eindeutig zuordnen können. Zum einen handelt es sich bei dem III. Zelltyp um eine längliche Zelle, bei der der Kern auf einer Seite der Zelle lokalisiert ist. Wenige zahlreiche, kleine Granula mit einem Durchmesser von 120 - 200 nm (Mittelwert 150 nm) und lamellenartigen rER, konzentrisch um den Kern angeordnet, fallen im Zytoplasma auf. Mitochondrien liegen an einem Pol der Zelle.

Der IV. Zelltyp ist etwas kleiner, auch von eher länglicher Gestalt mit zytoplasmatischen Ausläufern, die sich zwischen andere Zellen erstrecken. Die nicht sehr zahlreichen Granula sind sehr klein; ihr Durchmesser beträgt 70 - 130 nm (Mittelwert 100 nm). Viele der Granula liegen an der zytoplasmatischen Membran.

Die Autoren YOUNG et al. (1965) hoffen auf experimentelle Studien, die Aufklärung darüber geben, welche der Zellen thyreotrope, welche gonadotrope Hormone produzieren. Auch gilt es zu klären, ob die morphologische Ähnlichkeit zwischen diesen Zellen in der Pars distalis "proper" und Zona tuberalis auch mit gleicher Funktion einhergehen (YOUNG et al., 1965).

G Nichtsekretorische, chromophobe Zellen

a. Verteilung:

Die nichtsekretorischen Zellen liegen in allen Regionen der P.D. (SALAZAR, 1963; SCHECHTER, 1971) und werden auch in der P.I. und P.T. beschrieben (YOUNG et al., 1965; FOSTER, 1971).

b. Morphologie:

Die nichtsekretorischen Zellen zeichnen sich durch ihre charakteristische sternförmige, irreguläre Gestalt, das Fehlen von Granula (SALAZAR, 1963; YOUNG et al., 1965; SCHECHTER, 1969/ 1971; FOSTER, 1971) und weitreichende zytoplasmatische Fortsätze, die sich zwischen und um andere Zellen legen, aus (SALAZAR, 1963; YOUNG et al., 1965; SCHECHTER, 1969/1971; FOSTER, 1971). Die Fortsätze sind untereinander durch Desmosomen verbunden und bilden somit ein Netzwerk, in das die übrigen Parenchymzellen eingebettet liegen (SCHECHTER, 1969/1971; FOSTER, 1971). Nach FOSTER (1971) sind die Fortsätze besonders lang und ausgeprägt in der P.I. und P.T.. Zweifel besteht, ob die Fortsätze sich bis in die perivaskulären Spalten hinein ausdehnen, denn die Penetration der Basalmembran nicht beobachtet werden (FOSTER, 1971). Der Kern ist von unregelmäßiger Gestalt. Die Organellen, Mitochondrien, glattes und rER, Golgi-Membran und Ribosomen treten im Vergleich zu Drüsenzellen relativ wenig auf. Weiterhin wird noch auf sogenannte "dense bodies" und Fetttropfen in diesen Zellen hingewiesen (SCHECHTER, 1969). Amorphes Material wird in den Kanälen des ER beobachtet; Beweise für Granulaformationen liegen aber nicht vor (SCHECHTER, 1971).

Fibrilläres Material findet bei fast allen Autoren Erwähnung: so beschreibt SCHECHTER (1969) zytoplasmatische

Filamente in den Sternzellen in Form von Bündeln verteilt über das Zytoplasma. Im Laufe des Lebens nehmen die zytoplasmatischen Filamente mengenmäßig zu, dadurch erhalten die Sternzellen häufig ein elektronendichteres Aussehen und ähneln granulierten Zellen. Zahlreiche Mikrofilamente mit einem Durchmesser von 10 - 12 nm und Mikrotubuli um 24 nm breit werden in den Zellen der P.I. und P.T. erwähnt (FOSTER, 1971). In keinem Fall stehen sie in Verbindung mit Desmosomen (FOSTER, 1971).

c. Autorendiskussion:

Diese agranulären Zellen werden in der Literatur als "Sternzellen" oder "interstitielle Zellen" bezeichnet und ähneln denen in der Ratte beschriebenen Follikularzellen (FOSTER, 1971). Da diese Zellen nicht immer sternförmig sind, noch jemals ein follikuläres Arrangement zeigen, zudem zwischen den Drüsenzellen eingelagert liegen und bisher auch keine eindeutigen Informationen über ihre Funktion vorliegen, erscheint dem Autor FOSTER (1971) die Bezeichnung "interstitielle Zellen" passend.

Über die Funktion dieser Zellen sind die verschiedensten Theorien geäußert worden: metabolische Funktion im Sinne der Phagozytose werden erörtert (SCHECHTER, 1969; FOSTER, 1971), da Hinweise auf Mikropinozytose an der gefalteten Oberfläche deutlich werden (FOSTER, 1971). Zahlreiche Mikrofilamente und Mikrotubuli lassen es möglich erscheinen, daß das "interstitielle System" im Zusammenhang mit der Zirkulation des intrazellulären Flusses gesehen werden kann (FOSTER, 1971)

Auch über den Transport von Hormonen zu den Kapillaren (YOUNG et al., 1965; SCHECHTER, 1969; FOSTER, 1971) wird

spekuliert; in diesem Zusammenhang müssen auch die Zilien erwähnt werden (siehe Kapitel V., 2 "Zilien") (FOSTER, 1971).

In einer alternativen, immer wiederkehrenden Betrachtungsweise wird das interstitielle Zellnetzwerk als Stützwerk angesehen (SALAZAR, 1963; SCHECHTER, 1969), basierend auf den häufig vorkommenden Mikrofibrillen des Zytoplasmas (FOSTER, 1971). SCHECHTER (1969) sieht diese Theorie weiter unterstützt durch morphologische Kriterien, wie das Fehlen von Granula, die einfache zytoplasmatische Organisation mit wenigen Organellen und das Verteilungsmuster dieser Zellen als Netzwerk. Gegen diese Theorie spricht nach Ansicht des Autors FOSTER (1971), daß doch nicht so häufige Auftreten von Desmosomen zwischen Drüsen und interstitiellen Zellen und die Tatsache, daß die Adenohypophyse mit einem adäquaten "fibrous" System ausgestattet ist.

Als letzte Hypothese wird, wie schon in dem Kapitel corticotroper Zellen erwähnt, eine sekretorische ACTH Funktion diesen Zellen zugeordnet (SCHECHTER, 1969). Vor allem die morphologischen Veränderungen in der Ratte nach Gabe von "Metyrapone", einer Substanz, die die NNR-Aktivität steigert, geben Anlaß zu dieser Vermutung (SCHECHTER, 1969). Ähnliche Versuche führt auch FOSTER (1971) durch. Verschiedene Arbeiten (BROWN/ULVEDAL, 1960; HYMER/MC SHAN, 1963) eröffnen zudem die Möglichkeit, daß ACTH Aktivität nicht unbedingt an Granula, sondern auch an mikrosomale Elemente gebunden sein kann.

4. HYPOPHYSENSPALT

Aus der vorliegenden Literatur ist zu entnehmen, daß der Hypophysenspalt des erwachsenen Kaninchens nur minimal ausgebildet ist. CHATTERJEE (1975a) weist auf Zellbrücken hin, die sich zwischen der P.D. und der P. I. über das Residuallumen hinweg ausdehnen und zum ersten Mal zum Zeitpunkt der Geburt deutlich werden. In den ersten Tagen post partum reduziert sich dieses Lumen zu einem kleinen Spalt, der mit 3 Monaten nach der Geburt kaum noch erkennbar ist (CHATTERJEE, 1976). Daran mag es liegen, daß CAMERON/FOSTER (1971) die P.I. eingepackt zwischen der P.D. und der Neurohypophyse beschreiben, ohne einen Hypophysenspalt zu erwähnen. Ausgekleidet wird der Hypophysenspalt nach CHATTERJEE (1976) durch zilienbesetzte, undifferenzierte Epithelzellen und einigen wenigen nicht granulierten dunklen Zellen. Letztere werden nicht in allen Spezies gefunden. Ihre Anzahl verringert sich mit wachsendem Alter (CHATTERJEE, 1976). Die dunklen Zellen enthalten charakteristischerweise Filamentbündel mit einem Umfang von ca. 9 nm, die in Verbindung zu junktionalen Komplexen stehen. Diese Zellen enthalten eine große Anzahl tubuläres rER und freie Ribosomen, aber nur sehr wenige andere zytoplasmatische Organellen.

Die Epithelzellen an der P.D.-Grenze stellen eine einreihige flache Zellschicht dar, mit parallel zur Oberfläche ausgerichteten Zellachsen. Im Gegensatz dazu wird an der P.I.-Grenze eine nicht so einfache Zellschicht gefunden, ihre langen Achsen stehen im rechten Winkel zum Spalt (CHATTERJEE, 1975a).

5. PARS INTERMEDIA

a. Allgemeines:

Die Pars intermedia (P.I.) mit einigen Interzellulärspalten ausgestattet (CHATTERJEE, 1976) liegt als ein 6 - 10 Zellschichten breites Band (CAMERON/FOSTER, 1971; CHATTERJEE, 1976) eingepackt zwischen der Neurohypophyse und der P.D.. Am ventro-kaudalen Rand überlappt eine fußähnliche Ausdehnung sowohl die P.D. als auch Pars nervosa. Bei älteren Tieren werden besonders im rostralen und kaudalen Bereich eine Vermengung der Zellen aus P.D. und P.I. sichtbar (CHATTERJEE, 1976; CAMERON/FOSTER, 1971). Ansonsten trennt ein, mit zunehmenden Alter kleiner werdendes Residuallumen (CHATTERJEE, 1975a/1976) die P.I. von der P.D.. Die andere Seite der P.I. grenzt direkt (CHATTERJEE, 1976) bzw. durch eine schmale Zone, gut vakularisierten Bindegewebes getrennt (CAMERON/FOSTER, 1971), an die Neurohypophyse. In dieser Berührungszone dehnen sich kleinere Gebiete infundibulären Gewebes in die P.I. aus; auch kleine Inseln von Intermedia-Zellen können umgekehrt im Bereich der infundibulären Prozesses beobachtet werden (CAMERON/FOSTER, 1971). Das rostrale Ende der P.I., im Vergleich zur übrigen P.I., deutlicher vaskularisiert, bildet nur eine kleine Verbindungszone zur P.T. (CHATTERJEE, 1976).

Junktionale Verbindungen treten in 3 Formen auf:

"tight junctions"

"gap junctions"

und "Desmosomen".

Letztere kommen zwischen gleichen als auch verschiedenen Zellarten vor (CHATTERJEE, 1976).

b. Morphologie:

Fünf verschiedene Parenchymzellgruppen der P.I. werden in der Literatur beschrieben:

1. glanduläre Zellen
2. interstitielle Zellen
3. ACT-Typ Zellen
4. dunkle Zellen
5. Zellen, die denen der P.D. ähneln

1. glanduläre Zellen

In der P.I. wird als dominierende Zelle ein in großen Zügen einheitlich beschriebener Zelltyp erwähnt. Dabei handelt es sich um eine große Drüsenzelle (YOUNG et al., 1965), die nach CAMERON/FOSTER (1971), CHATTERJEE (1976) birnenförmige Gestalt aufweist. Einige dieser Zellen, besonders in der Nähe der Neurohypophyse, tendieren auch zu einer länglichen Form mit gelegentlich zytoplasmatischen Fortsätzen (CAMERON/FOSTER, 1971). Diese Drüsenzelle unterscheidet sich bemerkenswert von allen anderen Zellen der Hypophyse des Kaninchens und läßt sich aufgrund seines ungewöhnlichen Inhaltes leicht identifizieren: 2 Klassen von Granula fallen in dem Zytoplasma auf:

- a. elektronendichte, membranumgebene Granula mit einem Durchmesser bis zu 250 nm, die aber auch gelegentlich 350 - 400 nm groß werden können und vorwiegend in der Nähe des Golgi-Apparates lokalisiert liegen und
- b. viel größere zytoplasmatische Vesikel oder Granula mit variierender, aber geringer Dichte und einem Durchmesser zwischen 500 - 600 nm.

Letztere erscheinen gewöhnlich zahlreich, dicht zusammengepackt und aufgrund ihrer geringeren Dichte geben sie der Zelle ein schaumiges Aussehen (CAMERON/FOSTER, 1971).

Auch CHATTERJEE (1975a) beschreibt 2 Granulakategorien in dieser Zelle:

- a. wenig zahlreiche, elektronendichte Sekretionsgranula mit einem Durchmesser von 250 - 450 nm und
- b. Vesikel variabler Dichte bis zu 600 nm groß.

YOUNG et al. (1965) gehen offensichtlich nur von einem Granulatyp aus: sie beschreiben diese Zelle dicht bepackt mit Granula, von denen die größeren, weniger elektronendichten zwischen 325 - 520 nm messen und mehr peripher gelagert sind. Das rER bildet sowohl sinusförmige als auch lange parallele Areale, manchmal liegt es konzentrisch um den Kern (CAMERON/FOSTER, 1971; CHATTERJEE, 1976), oder wie auch die Mitochondrien nahe der gut entwickelten Golgi-Region (CHATTERJEE, 1976). Der Kern präsentiert sich rund (CAMERON/FOSTER, 1971; CHATTERJEE, 1976) und nur manchmal mit leichten Einziehungen (CAMERON/FOSTER, 1971).

2. interstitielle Zellen (chromophobe, nicht granulierte Zellen)

Als häufigster Zelltyp wird nach den Drüsenzellen die interstitielle Zelle beschrieben (CAMERON/FOSTER, 1971; CHATTERJEE 1975a/1976). Die interstitielle Zelle, kleiner als die Drüsenzelle (CAMERON/FOSTER, 1971; CHATTERJEE, 1975a/1976), wird durch fehlende Granulation und lange, zytoplasmatische Fortsätze charakterisiert. Letztere schieben sich zwischen benachbarte Zellen, dehnen sich bis zu den Kapillaren aus und verleihen der Zelle ein sternförmiges Aussehen (CAMERON/FOSTER, 1971; CHATTERJEE, 1975a). Nach FOSTER (1971) sind die zytoplasmatischen Prozesse der interstitiellen Zellen in der P.I. und P.T. im Vergleich zur P.D. besonders komplex und exzentrisch ausgebildet. Der Kern dieser Zellen ist von länglicher bis unregelmäßiger Form und weist häufig tie-

fe Einkerbungen auf. Der Nukleolus sitzt gewöhnlich peripher (CAMERON/FOSTER, 1971). Das rER tritt nicht so häufig auf (CAMERON/FOSTER, 1971) wie überhaupt die zytoplasmatischen Organellen nur in geringem Maße vorkommen (CHATTERJEE, 1976). Der gut entwickelte Golgi-Apparat steht in Verbindung mit "dense bodies", die wiederum ihrerseits mit Mikrofilamenten in Verbindung stehen (CHATTERJEE, 1976). Mikrofilamente werden von einigen Autoren erwähnt (FOSTER, 1971; CHATTERJEE, 1976). Die Angaben über die Dicke variieren jedoch: 5 - 9 nm (CHATTERJEE, 1976), 10 - 12 nm (FOSTER, 1971). Neben diesen Mikrofilamenten fallen Mikrotubuli auf (CAMERON/FOSTER, 1971; FOSTER, 1971; CHATTERJEE, 1976); ihre Durchmesser betragen nach FOSTER (1971) 24 nm. Viele dieser Zellen weisen auch Mikrovilli und gelegentlich Zilien auf (CAMERON/FOSTER, 1971; CHATTERJEE, 1976). Die Mikrovilli ragen in den interstitiellen Spalt, der zwischen den Zellen liegt, hinein (CAMERON/FOSTER, 1971). Die interstitiellen Zellen werden untereinander durch funktionale Komplexe verbunden, insbesondere durch Desmosomen (CAMERON/FOSTER, 1971; CHATTERJEE, 1976).

3. ACT-Zelltyp

Als 3. Zelltyp stellt CHATTERJEE (1975a/1976) den sogenannten "ACT-Zelltyp" vor; eine Zellpopulation, die noch weniger häufig als die interstitielle Zelle vorkommt (CHATTERJEE, 1975a). Hierbei handelt es sich um eine Zelle, die morphologische Charakteristika mit immunologisch bestimmten corticotropen Zellen der P.I. und P.D. in anderen Säugetieren aufweist (CHATTERJEE, 1975a). Sie erscheint über die ganze P.D. verteilt (CHATTERJEE, 1975a/1976), häufiger aber neben der Pars nervosa (CHATTERJEE, 1975a/1976) und präsentiert sich sternförmig, mit langen Prozessen, die sich zwischen andere Zellen schieben (CHATTERJEE, 1976). Die homogenen 135 - 150 nm

großen Granula liegen in der Peripherie (CHATTERJEE, 1975a). Der Golgi-Apparat ist hoch entwickelt. Die Zellen stehen in Verbindung mit Nerven (CHATTERJEE, 1976).

4. dunkle Zellen

Als 4. heterogene Zellform werden sogenannte "dunkle Zellen" aufgeführt, dessen einzige gemeinsamen Merkmale

- a) die generelle Elektronendichte des Zytoplasmas und
- b) ihr häufiges Vorkommen in Entwicklung befindlichen Geweben sind (CHATTERJEE, 1975a).

5. Zellen, die denen der P.D. ähneln

Es werden vereinzelt Drüsenzellen beschrieben, die denen der P.D. ähneln (CHATTERJEE, 1975a). So kommen gonadotrop-ähnliche Zellen mit einem Granuladurchmesser von ca. 160 nm (CHATTERJEE, 1975a/1976), TSH Zellen mit einem Granuladurchmesser von 120 nm und somatotrope Zellen mit 250 nm großen Granula vor. Diese Zellen sind vor allem an der Grenze zur P.D. lokalisiert (CHATTERJEE, 1976).

c. Autorendiskussion:
zu den glandulären Zellen:

Die Präsenz zweier Granulatypen in der Drüsenzelle, der eine elektronendicht, der andere von variierender Dichte, stellt ein Interpretationsproblem dar. Zum einen besteht die Möglichkeit, daß sie unterschiedliche Stadien des selben Sekretionsproduktes darstellen, zum anderen könnten sie verschiedene subzelluläre Elemente repräsentieren. Möglicherweise gelangt der Inhalt der vesikulären Granula zu keiner Freisetzung, sondern erfüllt eine Funktion innerhalb der Zelle. Beide Granulatypen tauchen in der Golig-Region auf, die elektronendichten allerdings häufiger. Diese Fakten führen die Autoren zu der Vermutung, daß es sich eher um 2 unterschiedliche subzelluläre Elemente handelt, als daß das eine ein Folgeprodukt des anderen darstellt (CAMERON/FOSTER, 1971).

Immunhistochemische Untersuchungen, die Hinweise auf den Inhalt der Zellen, insbesondere der Granula geben könnten, liegen derzeit in der Literatur nicht vor.

zu den ACT-Typ Zellen:

Mit immunfluoreszenten Färbemethoden, die mit ACTH, aber nicht auf bekanntes MSH reagieren, gelingt es PHIFER/SPICER (1970), ACTH sowohl in der P.I. als auch P.D. von Kuh, Schwein und Ratte zu demonstrieren. Im Kaninchen jedoch, entsteht nur eine schwache Fluoreszenz in der P.D., keine in der P.I.. Dies weist auf eine speziesabhängige Variabilität hin und läßt vermuten, daß die sogenannten ACT-Typ Zellen der P.D. kein ACTH im Kaninchen produzieren. Bis den Zellen jedoch eine definitive Funktion zugesprochen werden kann, erscheint es den Autoren vertretbar, die Bezeichnung "ACT" nach dem morphologischen Bild weiterzuführen (CHATTERJEE, 1975a).

Unterschiede zwischen den ACT-Typ Zellen in der P.I. und P.D. des Kaninchens bestehen in Hinblick auf die enge Verbindung und häufigen synaptischen Kontakten zwischen den Zellen und spezifischen Nervenendigungen in der P.I., welche in der P.D. nicht beobachtet werden können. Dieser besondere Unterschied läßt vermuten, daß die Aktivität der ACT-Typ Zelle in der Kaninchen-P.I. möglicherweise unter direkter nervöser Kontrolle steht.

zu den dunklen Zellen:

Topographisch korrespondieren die dunklen Zellen, die den Hypophysenspalt auskleiden, mit den Randzellen, die in der Ratte (KOBAYASHI, 1965) und der Maus (DINGEMANS/FELTKAMP, 1972) beschrieben werden, unterscheiden sich aber morphologisch in ihrer Elektronendichte. Auch zeigen sie nicht die langen, zytoplasmatischen Fortsätze wie in der Maus und im Gegensatz zu der Situation in der Ratte weisen sie kärgliche zytoplasmatische Organellen aber reichlich rER auf. Die Funktion der dunklen Zellen liegt noch im Dunklen (CHATTERJEE, 1975a).

zu den zytoplasmatischen Zellen:

Der Unterschied zwischen "Mikro- und Tonofilamenten" ist nicht befriedigend definiert und es bleibt unklar, ob die Begriffe synonym gebraucht werden können. Immerhin gibt es Hinweise, daß Filamente an der Kontraktion und Veränderung der Zellgestalt beteiligt sind. Diese Funktion mag durch Filamente mit 5 nm Durchmesser bedingt sein, die als Untereinheiten eines Mikrotubulus gelten (CHATTERJEE, 1975a).

6. PARS TUBERALIS

a. Allgemeines:

Über die Pars tuberalis (P.T.) der Hypophyse des Kaninchens ist bisher sehr wenig veröffentlicht worden. Im Kaninchen bildet sie einen schmalen Streifen von 5 - 8 Zellen Dicke, dicht an den Hypophysenstiel und die Eminentia mediana geschmiegt. Die P.T. stellt die bei weitem am besten vaskularisierte Gegend der Hypophyse dar und als Konsequenz erscheinen ihre Zellen in follikelähnlichen Gruppen wie zufällig in die irregulären Spalten zwischen zahlreiche Blutgefäße eingebettet (CAMERON/FOSTER; 1972). Auch Nervenfasern können zwischen den P.T. Zellen, z.T. in sehr engem Kontakt beobachtet werden (CAMERON/FOSTER, 1972).

b. Morphologie:

Licht- und elektronenmikroskopische Studien zeigen, daß die P.T. des Kaninchens aus 3 verschiedenen Zellklassen besteht:

1. die am zahlreichsten vertretene "Tuberalis Zelle",
2. die weniger häufige, aber doch noch zahlreiche interstitielle Zelle,
3. Zellen, die denen der P.D. ähneln.

1. Tuberalis Zellen

Die Tuberalis Zellen weisen eine mehr oder weniger runde Zellkontur auf und ihre Hauptcharakteristika sind ein relativ großer ovoider Kern und ein blaßes elektronentransparentes Zytoplasma. Viele dieser Zellen sind teilweise oder komplett von langen zytoplasmatischen Fortsätzen interstitieller Zellen eingekreist. Zahlreiche Polyribosomen liegen über das Zytoplasma verstreut. Kleine membraneingefaßte Sekretionsgranula in einer Größe zwischen

90 - 116 nm (Mittelwert 100 nm) können in geringer Anzahl in den Tuberalis Zellen beobachtet werden. Reichliche Mitochondrien, eine Golgi-Zone, um einiges kleiner und kompakter als in den Drüsenzellen der P.I. oder P.D. und spärliches granuläres ER treten auf. Große Fetttropfen, Zilien und lange Mikrotubuli mit einem Durchmesser von 20 nm werden gelegentlich gesehen (CAMERON/FOSTER, 1972). Auch YOUNG et al. (1965) beschreiben den charakteristischen Zelltyp der P.T. als eine Zelle mit großem Kern, Lipidtropfen und Mikrofibrillen. Abweichend von CAMERON/FOSTER (1972) schildern die Autoren YOUNG et al. (1965) diese Zelle aber als agranulär!

2. interstitielle Zellen

Die interstitiellen Zellen der P.T. ähneln denen in der P.I. beschriebenen (CAMERON/FOSTER, 1971; FOSTER, 1971), sind aber in der P.T. häufiger und höher entwickelt als in anderen Teilen der Drüse. Sie weisen ein sehr charakteristisches Erscheinungsbild auf und können so leicht von anderen Zellen der Drüse differenziert werden. Der Kern der interstitiellen Zelle weist unregelmäßig, z.T. eingezogene Strukturen auf. Der Hauptteil der Zelle ist zu langen, mit Mikrofilamenten ausgefüllten Zellfortsätzen ausgedehnt, welche die Tuberalis Zellen umgreifen. Die große Anzahl an Mikrofilamenten mit einem Durchmesser von ca. 10 nm bewirken eine hohe Elektronendichte, so daß die interstitiellen Zellen in deutlichem Kontrast zu den glandulären Tuberaliszellen stehen. Benachbarte Zellfortsätze sind durch Interzellulärspalten getrennt, die durch zahlreiche kurze, irreguläre Villi überbrückt werden. Diese Mikrovilli entspringen sowohl von den Fortsätzen, als auch vom Hauptteil der interstitiellen Zelle. In Regionen, in denen interstitielle Zellen einander berühren, werden sie allerdings durch Desmosomen verbunden. Das Zytoplasma enthält, neben den bereits erwähnten Mi-

krofilamenten, die im übrigen in keiner Beziehung zu den Desmosomen stehen, kurze und wenige Reihen granulären ER's, verschiedene Mitochondrien, eine kleine Golgi-Zone und einige wenige Polyribosomen (CAMERON/FOSTER, 1972).

3. Zellen, die denen der P.D. ähneln

Vereinzelte verstreute, invasive Zellen von der angrenzenden Zona tuberalis, im einzelnen gonadotrope, somatotrope und wenige TSH Zellen sind in der Grenzzone lokalisiert.

Zusätzlich zu diesen 3 großen Zellgruppen beschreiben CAMERON/FOSTER (1972) an der Außenseite der P.T. ein enges Band doppelschichtiger, abgeflachter squamöser Epithelzellen. Eine andere Art von Zellen erscheint meist an der Verbindung zwischen der P.T. und dem infundibulären Stiel; sie schließen Fibroblasten, Plasmazellen mit speichenartig strukturierten Kernen, häufigem granulärem ER und makrophagenähnliche Zellen mit Pseudopodien ein. Auch zilienbesetzte Zellen, die einem Follikel ähnlich, um eine zentrale Höhle angeordnet liegen, werden beschrieben (CAMERON/FOSTER, 1972).

c. Autorendiskussion:

Zwei mögliche Funktionen, die sich nicht unbedingt ausschließen, werden für die P.T. in Säugetieren angenommen:

1. eine primär unterstützende Rolle für die Hypophysengefäße und
2. eine Produktion als Drüse von ein oder mehreren bisher nicht identifizierten Hormonen (CAMERON/FOSTER, 1971).

Vor allem die interstitiellen Zellen mit den zahlreichen Mikrofilamenten, die wie ein Zytoskelett wirken, unter-

stützten die Hypothese von der P.T. als Stützgewebe (CAMERON/FOSTER, 1972). Allerdings werden den Mikrofilamenten auch kontraktile Eigenschaften zugesprochen (SPOONER/WESSELLS, 1970; WRENN/WESSELLS, 1970).

Für die sekretorische Natur der Tuberalis Zellen und ihre Steuerung durch nervale Innervation sprechen folgende Tatsachen:

1. ein hoher Ribonukleinsäure-Gehalt in Form zahlreicher Polyribosomen,
2. membranumgebene Granula, die Sekretionsgranula ähneln und in kleiner Anzahl in vielen Tuberalis Zellen vorkommen,
3. knopfartige Strukturen, die Mitochondrien, Neurosekretionsgranula, Mirovesikel und manchmal Neurotubuli enthalten, zeigen enge Beziehung zur Plasmamembran der Tuberalis Zellen. Dies spricht für eine neurosekretorische Innervation dieser Zellen (CAMERON/FOSTER, 1972).

Immunhistochemische Untersuchungen, die Aufschluß über die Art der Hormone geben könnten, liegen aber in der Literatur nicht vor.

KUTAS (1958) berichtet über die Präsenz von thyreotropen und anderen Hormonen in der P.T.. Nach Meinung der Autoren CAMERON/FOSTER (1972) können diese aber auch von invasiven Zellen, die wie berichtet im Grenzbereich der P.T. auftauchen, berichten.

Die Autoren können sogar mit Sicherheit aussagen, daß im Kaninchen keine typischen thyreotropen oder andere Drüsenzellen in der P.T. vorkommen (CAMERON/FOSTER, 1972).

VI. DISKUSSION

Bei dem Versuch, aus der Vielzahl der z.T. sich widersprechenden Angaben zur Morphologie über die 6 verschiedenen Zelltypen (5 sekretorische und 1 nicht sekretorischer Zelltyp) der P.D., als auch der Zellen der P.I. und P.T. einen jeweils idealisierten Zelltyp zu finden, wurden schwerpunktmäßig die nachstehenden strukturellen Kriterien berücksichtigt:

1. Zellgestalt
2. Granula: a. Größe
 b. Verteilung
 c. Anzahl
 d. Elektronendichte
3. Morphologie und Lage des Zellkerns
4. Morphologie und Lage der Zellorganellen (endoplasmatisches Retikulum, Golgi-Apparat, Mitochondrien).

Im einzelnen kann zu diesem Bewertungsschema gesagt werden:

1. die Zellgestalt ist, mit Ausnahme der somatotropen Zelle, so variabel, daß keine einheitliche Form für jede der einzelnen Zelltypen bestätigt werden kann.
2. Die Granulagröße und deren Verteilung können, obwohl ebenfalls unterschiedlich, Hinweise auf den Zelltyp geben, reichen aber zur eindeutigen Identifizierung nicht aus. Anzahl und Elektronendichte der Granula korrelieren jeweils mit dem jeweiligen Funktionszustand der Zelle.
3. Morphologie und Lage des Zellkerns sind ebenfalls unterschiedlich und nicht kennzeichnend für einen Zelltyp.
4. Die Lokalisation der Zellorganellen wird nur unzureichend in der Literatur beschrieben; möglicherweise

können sie für einen bestimmten Zelltyp charakteristisch sein. Die Organellen, insbesondere das ER und Golgi-System sind in der Häufigkeit ihres Auftretens und in ihrer Morphologie abhängig vom jeweiligen postnatalen Entwicklungs- und Funktionszustand. Aktive Zellen weisen hypertrophische Membransysteme auf, die sich durch dilatierte Säcke und Tubuli des Golgi-Apparates und prominentes ER auszeichnen.

Abschließend ist festzuhalten: in einer eindeutigen Identifizierung der 5 hormonproduzierenden Zellen der P.D. und der Zellen der P.I. und P.T. reichen morphologische Kriterien auf LM- und EM-Ebene nicht aus. Auch Ergebnisse aus experimentellen Bedingungen, bei denen über Funktionsbeeinflussung morphologische Veränderungen und damit Hinweise auf einen bestimmten Zelltyp erwartet werden, sind nicht endgültig beweisend. So treten z.B. Veränderungen nach Adrenalektomie nicht nur an ACTH Zellen, sondern auch an thyreotropen und gonadotropen Zellen auf (YOSHIMURA et al., 1974). Letztendlich erscheint die Identitätsbestimmung hormonproduzierender Zellen über immunhistochemische Techniken am genauesten; aber auch diese Methoden sind noch mit Fehlerquellen behaftet, welche nicht immer eine 100%-ige Spezifität der Antisera garantieren.

Zur Vermeidung von Fehlinterpretationen bei immunhistochemischen Untersuchungen gilt es, folgende Punkte zu berücksichtigen:

1. die gemeinsamen alpha-Untereinheiten der Glykoproteine (LH, FSH, TSH) bei der Beurteilung der Spezifität der Antisera,
2. die trotz Reinigung der Antisera gelegentlich auftretenden Kreuzreaktionen,
3. als auch den Effekt von Fixation und Einbettung auf die Immunreaktion.

Trotz dieser Schwierigkeiten erscheint die immunhistochemische Technik die Methode der Wahl zu sein, um hormonproduzierende Zellen in der Adenohypophyse eindeutig zu identifizieren. Ausbau der Spezifitätsteste und weitere Reinigungen der Antiseren können die Sensibilität der Immunhistochemie stärken und in Zukunft offene Fragen klären, insbesondere über die Koexistenz zweier Hormone in derselben Zelle.

Das breite Spektrum struktureller, faßbarer Unterschiede ist in vergleichenden Tabellen für die 3 Labortierarten zusammengestellt (Tab. 1 - 12). Ein endgültiger Vergleich der 3 Tierarten erscheint aufgrund der bislang noch geringfügigen Angaben in der Literatur über die Struktur der Adenohypophyse bei Maus und Kaninchen gegenüber den Erkenntnissen bei der Ratte, verfrüht. Gravierende Unterschiede scheinen aber nach bisherigem Kenntnisstand zwischen den Tierarten nicht zu bestehen. Hervorzuheben sind nur, wie bereits unter den einzelnen Kapiteln erwähnt, die Aufteilung der P.D. in eine Pars distalis "proper" und eine Zona tuberalis und das Vorkommen von intranukleären Eischlüssen beim Kaninchen.

VII. TABELLARISCHE ÜBERSICHT

Somatotrope Zelle

Die somatotrope Zelle der P.D. stellt eine der wenigen Zelltypen dar, die durch ihr charakteristisches gleichmäßig rundes bis ovales Erscheinungsbild und damit ohne immunhistochemische Untersuchungen zu identifizieren ist (Tab. 1).

Tab. 1: Vergleichende Darstellung der somatotropen Zelle bei Ratte, Maus und Kaninchen

	Ratte	Maus	Kaninchen
Zellgröße	mittlere Größe	8 - 14 μ m	kleiner als Prolaktinzelle
Zellgestalt	oval, polygonal, pyramidal	rund, oval	rund, oval
Zellkern	oval	rund bis irregular	rund bis irregular, exzentrisch oder zentral gelegen
Granula	300 - 350 nm Ausnahme: 200 - 400 nm; verstreut über das Zytoplasma; homogen, dicht, rund, oval	300 - 500 nm verstreut über das Zytoplasma	300 - 400 nm 170 - 350 nm rund, oval, homogen

Prolaktinzelle

Die Prolaktinzelle weist keine einheitliche Gestalt auf. Auch die Granulagrößen variieren von sehr klein, mittelgroß bis sehr groß, so daß kein idealisierter Zelltyp zu finden ist. Einer der Prolaktinzelltypen von NOGAMI/YOSHIMURA (1982) beschrieben (1. Prolaktinzelle) ähnelt der azidophilen Zelle des kleinen Granulatyps nach YOSHIMURA et al. (1974) und damit sowohl einer ACTH Zellform (YOSHIMURA/NOGAMI, 1981) als auch einer ovalen TSH Zellform mit kleinen Granula. Aufgrund der Ähnlichkeit dieses Prolaktinzelltyps zu einigen der ACTH und TSH Zellformen, als auch aufgrund der morphologischen Variationsbreite, ist man bei der eindeutigen Identifizierung der Prolaktinzelle auf immunhistochemische Untersuchungen angewiesen (Tab. 2).

Tab. 2: Vergleichende Darstellung der Prolaktinzelle bei Ratte, Maus und Kaninchen

	Ratte	Maus	Kaninchen
Zellgröße	größte Zelle der P.D.	-	größte Zelle der P.D.
Zellgestalt	ovoid, polyhedral, sternförmig, unregelmäßig, becherförmig, konkav	sternförmig, irregular, polyhedral, polygonal mit zytoplasmatischen Fortsätzen, rund, oval	rund, polygonal
Granula	400 - 800 nm 600 - 900 nm ovoid, hantelartig, polymorph	100 - 200 nm 200 - 400 nm max. 600 nm polymorph, rund, oval	250 - 550 nm 600 - 800 nm rund, oval
4 verschiedene Prolaktin-Zelltypen	1. ovale, polygonale, längliche Zelle mit Granula: 130 - 200 nm 2. ovale, polygonale Zelle mit Granula: 250 - 300 nm 3. polygonale Zelle mit Granula: 300 - 700 nm 4. becherförmige Zelle mit zytoplasmatischen Ausläufern und Granula: 300 nm	-	-

Corticotrope Zelle

Auch bei der corticotropen Zelle decken immunhistochemische Untersuchungen die morphologische Vielfalt dieses Zelltyps auf. Zwar dominiert in der älteren als auch neueren Literatur ein charakteristisches Bild der corticotropen Zelle: sternförmig mit peripher arrangierten Granula um 220 nm, aber auch spindelförmige, ovale bis polygonale Zellen mit größeren und kleineren Granula, die nicht unbedingt peripher lokalisiert sind, zeigen eine positive ACTH Immunreaktion. So wird von YOSHIMURA/NOGAMI (1981) unter anderem eine polygonale bis ovale immunreaktive ACTH Zelle beschrieben mit Granula zwischen 120 - 170 nm, die zum Teil peripher als auch verstreut über das Zytoplasma verteilt liegen. Dieser Zelltyp ähnelt der azidophilen Zelle des kleinen Granulatyps von YOSHIMURA et al. (1974) und damit meines Erachtens sowohl dem Prolaktinzelltyp 1 von NOGAMI/YOSHIMURA (1982) als auch einer ovalen Zelle mit kleinen Granula wie sie von mehreren Autoren beschrieben werden. Somit können corticotrope Zellen nur zum Teil über ihre Morphologie identifiziert werden. Zum sicheren Erkennen aller Formen ist man daher auf immunhistochemische Methoden angewiesen (Tab. 3).

Tab. 3: Vergleichende Darstellung corticotroper Zellen bei Ratte, Maus und Kaninchen

	Ratte	Maus	Kaninchen
Zellgestalt	unregelmäßig, sternförmig, winkelig, zytoplasmatische Fortsätze	irregulär, sternförmig, zytoplasmatische Fortsätze	sternförmig
Zellkern	exzentrischer Kern, unregelmäßig geformt	-	-
Granula	50 - 180 nm 200 - 260 nm 200 - 250 nm 200 - 220 nm	125 - 250 nm 200 - 250 nm oft peripher platziert	max. 300 nm
4 Zelltypen	1. große, sternförmige Zelle mit peripher in Reihen angeordneten Granula: 170 - 250 nm 2. längliche, spindelförmige Zelle mit peripheren Granula: 170 - 250 nm 3. nicht sternförmig, aber polygonale oder ovale Zelle mit kleinen Granula: 120 - 170 nm 4. sternförmige Zelle mit kleinen Granula: 180 - 230 nm und großen Granula: 230 - 300 nm		

Gonadotrope Zelle

Trotz der verwirrenden und widersprüchlichen Literaturvielfalt über die gonadotrope Zelle erscheint es wahrscheinlich, daß einige oder alle gonadotropen Zellen beide Hormone (FSH, LH) enthalten. Dieses Erkenntnis, erst durch immunhistochemische Techniken gewonnen, zeichnet sich selbst in der weniger ergiebigen und vor allem weniger aktuellen Literatur über die Mäusehypophyse ab. Die gonadotrope Zelle wird aber durch kein einheitliches morphologisches Erscheinungsbild geprägt, so daß es nicht möglich ist, aus den Literaturbeschreibungen einen einzigen strukturell definierbaren Zelltyp herauszustellen. Auch die Granulagröße ist kein ausreichend charakteristisches Kriterium zur morphologischen Identifizierung. Ähnlich wie bei der Prolaktinzelle wird man bei der Studie über die gonadotrope Zelle in Zukunft auf präzisere immunhistochemische Methoden angewiesen sein. Solche Untersuchungen mögen offene Fragen, wie das Vorkommen von FSH und LH in denselben Granula, die Koexistenz von ACTH und gonadotropen Hormonen in der selben Zelle und die Existenz reiner LH (oder FSH) Zellen und ihre morphologische Trennung zu anderen Zelltypen beantworten (Tab. 4).

Tab. 4: Vergleichende Darstellung der
gonadotropen Zelle bei Ratte,
Maus und Kaninchen

Zellgestalt	Ratte	Maus	Kaninchen
	ovoid, polyhedral, polygonal, winkelig, sternförmig	rund, oval, poly- hedral, winkelig, evtl. mit stumpfen Fortsätzen	rund, unregel- mäßig
Granula	2 Granulatypen: a. 200 - 250 nm 250 - 300 nm b. 500 - 700 nm 700 - 1000 nm	100 - 200 nm 150 - 280 nm 240 - 325 nm	280 - 300 nm

Thyreotrope Zelle

Auch bei der TSH-Zelle fällt es schwer, eine definierte Zellform zu finden. Zell- und Kerngestalt wechseln von rund-oval bis sternförmig. Nur die in der Literatur einheitlich sehr klein angegebenen Granula (40 - 150 nm, maximal 200 nm) von variabler Dichte scheinen das einzige charakteristische Merkmal darzustellen, mit dem eine Identifizierung dieser Zelle auf morphologischer Ebene möglich wird. Allerdings ähnelt damit eine ovale TSH-Zelle mit kleinen Granula, wie auch schon unter anderen Kapiteln erwähnt, sowohl der corticotropen Zelle nach YOSHIMURA/NOGAMI (1981) und dem Prolaktinzelltyp 1 nach NOGAMI/YOSHIMURA (1982), so daß letztlich auch hier nicht auf immunhistochemische Untersuchungen verzichtet werden kann (Tab. 5).

Tab. 5: Vergleichende Darstellung der thyreotropen Zelle
bei Ratte, Maus und Kaninchen

	Ratte	Maus	Kaninchen
Zellgröße	kleine und große	kleine und große	-
Zellgestalt	irregulär, sternförmig, winkelig, polyhedral, rund, oval	polygonal, dreieckig, polyhedral	unregelmäßig, winkelig, zytosmatische Fortsätze
Granula	40 - 150 nm 150 - 200 nm 100 - 150 nm Lokalisation: in der Zellperipherie in 2 oder mehr Reihen, aber auch über das Zytoplasma verteilt	50 - 100 nm 80 - 160 nm variable Dichte, häufig periphere Lokalisation	max. 150 nm elektronendicht, häufig periphere Lokalisation
4 Zelltypen	1. kleine, ovale, polygonale Gestalt mit Granula: < 50 nm 2. große, polygonale sternförmige Gestalt mit Granula: 50 - 100 nm 3. große, sternförmige Gestalt mit Granula: 100 - 150 nm 4. längliche und große, ovale Gestalt mit Granula: 150 - 250 nm	-	-

Nichtsekretorische Zellen der P.D.: Randzellen, Follikularzellen, follikuläre Sternzellen (interstitielle Zellen)

Die nichtsekretorischen Zellen der P.D. werden in der Literatur bis auf ihre Nomenklatur bei allen 3 Labor-tieren einheitlich beschrieben. Follikel sind bei der Ratte deutlicher ausgeprägt als bei Maus und Kaninchen (Tab. 6 und 7).

Tab. 6: Vergleichende Darstellung von nichtsekretorischen Zellen (Randzellen) bei Ratte, Maus und Kaninchen

	Ratte	Maus	Kaninchen
Zellgestalt	<u>Vorderwand</u> : polygonal, abgeflacht, spindelförmig, cuboidal <u>Hinterwand</u> : flach, cuboidal	epithelartig, oval, längliche 1-2 zytologische Fortsätze	<u>Vorderwand</u> : flache Zellen mit Zellachsen parallel zur Oberfläche <u>Hinterwand</u> : hohe, säulenartige Zellen mit der Zellachse im rechten Winkel zur Oberfläche
Kern	länglich, oval, rund	oval und unregelmäßig	-
Sonstiges	Mikrovilli und Zilien (9+2 Muster) keine Granula Vakuolen, Mikrofilamente und Mikrotubuli	Mikrovilli und Zilien, keine Granula, Fetttröpfchen, Lysosomen, Mikrofilamente und Mikrotubuli	keine Granula Filamente
Zellkontakte	funktionale Verbindungen und Desmosomen	funktionale Verbindungen und Desmosomen	funktionale Verbindungen und Desmosomen

Tab. 7: Vergleichende Darstellung nichtsekretorischer Zellen: Follikuläre Sternzellen (interstitielle Zellen) bei Ratte, Maus und Kaninchen

	Ratte	Maus	Kaninchen
Zellgestalt	2 Typen: a. Follikularzellen: klein, unregelmäßig mit zytoplasmatischen Fortsätzen, Follikelbildung b. Follikularsternzellen: sternförmig mit zytoplasmatischen Fortsätzen, Netzwerkbildung	sternförmig mit zytoplasmatischen Fortsätzen, selten Follikelbildung	sternförmig, irregulär mit zytoplasmatischen Fortsätzen, Netzwerkbildung
Kern	unregelmäßig	unregelmäßig	unregelmäßig
Organellen	Organellen gering entwickelt	Organellen gering entwickelt	Organellen gering entwickelt
Sonstiges	keine Granula, aber Mikrovilli oder Zilien (9 + 2 Muster)	keine Granula, aber Mikrovilli oder Zilien (9 + 0 Muster) Mikrofibrille und Mikrotubuli	keine Granula, aber Zilien: (9 + 2, 9 + 0, 8 + 1, 7 + 1, 6 + 1, 5 + 1 Muster) Mikrofibrille und Mikrotubuli
Zellkontakte	"Tight junctions" Desmosomen	"Tight junctions" Desmosomen	-

Pars intermedia

Art und Funktion der Zellen in der P.I. sind noch nicht hinreichend geklärt. Aufgrund der Beschreibung über die äußere Gestalt und die Häufigkeit der hellen Zellen und MSH Zellen erscheinen diese beiden Zelltypen identisch. Weitere immunhistochemische Untersuchungen sollten aber zur Klärung ihres Hormoninhaltes (ACTH und MSH oder nur MSH) unternommen werden. Das gilt auch für den dunklen Zelltyp, der aufgrund seiner irregulären Form identisch mit den corticotropen Zellen sein könnte. Die vorliegenden Untersuchungsergebnisse über die P.I. bei Ratte und Maus weisen auf sehr ähnliche Verhältnisse dieser beiden Tierarten hin. Beim Kaninchen scheinen in den "glandulären" Zellen (evtl. MSH Zelle) die Granula größer zu sein. Endgültige Vergleiche erfordern aber noch umfassendere Untersuchungen bei Maus und Kaninchen (Tab. 8a - 8c).

Tab. 8a: Vergleichende Darstellung der Zellen in der Pars intermedia bei der a) Ratte

Typ I = helle Zelle		MSH-Zelle	Typ II = dunkle Zelle	corticotrope Zelle	Zellen, die denen der P.D. ähneln
Zellkern	winkelig, polygonal, oval	groß, polygonal	gewinkelt, sternförmig, unregelmäßig	2 Typen: a. sternförmig, irregulär mit Ø 200 nm großen Granula, peripher angeordnet b. länglich, sternförmig, winkelig, Granula: 100-130 nm peripher angeordnet	- gonadotrope Zellen wie in der P.D. - Sternzellen ohne Sekretionsgranula
Granula	2 Typen: a. 150-250 nm 70-346 nm b. 300-350 nm 300-400 nm	-	2 Typen: a. 150-250 nm 150-200 nm b. 300-400 nm		
Häufigkeit	70%	häufigste Zelle	-		

Tab. 8b: Vergleichende Darstellung in der Pars
intermedia bei der b) Maus

	helle Zelle	MSH-Zelle	dunkle Zelle	cortico- trophe Zelle	Zellen, die denen der P.D. ähneln
Zellge- stalt	polygonal, oval	groß, polygonal	unregelmäßig	2 Typen: a. stern- förmig, irregu- lär, winkelig mit peri- pher ge- legenen	-gonadotro- pe Zelle
Kern	rund, oval mit gele- gentlichen Einkerbun- gen	-	zentral oder peripher	150-200nm 160-250nm großen Granula b. Gestalt wie a. aber mit kleineren Granula: 100-130nm	-Sternzellen ohne Sekre- tionsgranu- la
Granula	2 Granula- typen: 150-250 nm 300-400 nm	-	2 Granulaty- pen: 150-250 nm 300-400 nm		

Tab. 8c: Vergleichende Darstellung der Zellen
in der Pars intermedia beim c) Kaninchen

glanduläre Zelle		ACT-Typ-Zelle	dunkle Zelle	Zellen, die denen der P.D. ähneln
Zellgestalt	groß, birnenförmig mit zytoplasmatischen Fortsätzen	ähnelt morphologisch den corticotropen Zellen der P.D. sternförmig	elektronendichtes Zytoplasma Vorkommen in Entwicklung befindlichen Geweben	-gonadotrope Zelle -TSH-Zelle -somatotrope Zelle -interstitielle Zelle
Granula	2 Granulatypen: a. 250 nm, max. 350-400 nm b. 500-600 nm	135-150 nm vorwiegend in der Peripherie		

Pars tuberalis

Die P.T. wird in der Literatur sehr dürftig behandelt. Die bisher durchgeführten Untersuchungen reichen nicht aus, um abschließend Art und Funktion der Zellen der P.T. zu bestimmen. Ob, wie bei der Ratte beschrieben, TSH enthaltende Zellen die Mehrzahl der Zellen der P.T. ausmachen, muß weiteren immunhistochemischen Untersuchungen überlassen bleiben (Tab. 9a - 9c).

Tab. 9a und 9b: Vergleichende Darstellung der Zellen
in der Pars tuberalis bei a) Ratte
und b) Maus

a) <u>Ratte</u>			
	glanduläre Zelle	TSH-Zelle	Zellen wie in der P.D.
Zellgestalt	groß, länglich mit zytoplasmatischen Fortsätzen	klein, ovoid	-Follikularzellen wie in der P.D. mit Follikeln -gonadotrope Zelle
Granula	100 - 150 nm peripher gelegen	-	
Sonstiges	Lysosomen	häufigste Zelle	

b) <u>Maus</u>			
	glanduläre Zelle		Zellen die denen in der P.D. ähneln
Zellgestalt	-		- Follikularzellen - gonadotrope Zellen
Granula	unregelmäßig in der Peripherie verteilte Granula: 140 - 300 nm		

Tab. 9c: Vergleichende Darstellung der
Zellen in der Pars tuberalis
beim c) Kaninchen

c) Kaninchen		
	glanduläre Zelle	Zellen, die denen der P.D. ähneln
Zellgestalt	rund	- nichtsekretorische Zellen - gonadotrope Zellen - somatotrope Zellen - thyreotrope Zellen } an der Grenzzone zur Zona tuberalis
Kern	groß, ovoider Kern	
Granula	90 - 116 nm	
Sonstiges	gelegentlich Fetttröpfchen, Zilien, Mikrotubuli	

VIII. ZUSAMMENFASSUNG

I. Pars distalis

Allgemeines:

Die Pars distalis beherbergt 5 sekretorische und 1 - 2 nichtsekretorische Zelltypen. Als Besonderheit wird im Kaninchen eine Pars distalis "proper" von einer Zona tuberalis unterschieden. Übereinstimmend wird die somatotrope Zelle als die häufigste der Pars distalis bezeichnet. Über die Vorkommenshäufigkeit von prolaktinen adrenocorticotropen, gonadotropen und thyreotropen Zellen finden sich keine einheitlichen Angaben in der Literatur. Nach Meinung der meisten Autoren kommen Prolaktinzellen in weiblichen Tieren zahlreicher vor als in männlichen.

Somatotrope Zelle:

Die somatotrope Zelle ist leicht zu identifizieren durch ihre runde bis ovale Zellgestalt. Sie beherbergt mittelgroße Granula um 350 nm.

Prolaktinzelle:

Für die Prolaktinzelle lassen sich aufgrund des vielfältigen Erscheinungsbildes keine einheitlich morphologischen Kriterien finden. Bis zu 4 Prolaktinzelltypen sind zu unterscheiden. Verwechslung mit bestimmten ACTH und TSH Zellformen sind ohne exakte immunhistochemische Untersuchungen nicht auszuschließen. Die Gültigkeit des "one-cell-one-hormone" Konzeptes bezüglich der somatotropen und mammatropen Zelle wird allerdings durch neueste in vitro Untersuchungen in Frage gestellt, die einen mamma-somatotropen Zelltyp aufdecken.

Adrenocorticotrope Zelle:

Neben dem klassischen Bild der ACTH Zelle, sternförmig

mit peripher arrangierten Granula um 200 nm, decken immunhistochemische Untersuchungen die Vielfältigkeit anderer morphologischer Erscheinungsbilder der corticotropen Zelle auf.

Gonadotrope Zelle:

Ältere Literaturschriften über die gonadotrope Zelle gehen von 2 separaten Zelltypen aus: FSH und LH Zellen. Neuere Studien widerlegen jedoch das "one-cell-one-hormone" Konzept. Alle oder einige der gonadotropen Zellen enthalten sowohl FSH als auch LH, wahrscheinlich in getrennten Granula. Das variable Erscheinungsbild dieser gonadotropen Zelle erlaubt ebenfalls keine Identifizierung über morphologische Kriterien; auch hier ist man auf immunhistochemische Techniken angewiesen. Ebenso wird die Koexistenz von ACTH und gonadotropem Hormon in derselben Zelle diskutiert.

Thyreotrope Zelle:

Das Äußere der TSH Zelle bewegt sich zwischen rund-oval bis zu sternförmig-irregulär. Charakteristisch erscheinen die sehr kleinen Granula (40 - 150 nm); Verwechslungen mit corticotropen oder Prolaktinzelltypen sind ohne immunhistochemische Untersuchungen jedoch nicht auszuschließen. Das Auftreten bestimmter Zellformen in Abhängigkeit vom Lebensalter wird in Erwägung gezogen.

Nichtsekretorische Zelle:

Nichtsekretorische Zellen der Pars distalis bilden Follikel oder über anastomisierende, zytoplasmatische Fortsätze ein loses Netzwerk. Sie werden durch das Fehlen von Granula, durch Zellkontakte, gering entwickelte Organellen, zahlreiche Ribosomen, Polysomen, Zilien und Mikrovilli charakterisiert. Über den nichtsekretorischen

Status dieser Zellen herrscht weitgehend Einigkeit. Die eigentliche Funktion bleibt hypothetischer Natur. So wird die Theorie von der Stamm-, Stütz-, degranulierten und ACTH Zelle diskutiert.

II. Hypophysenspalt

Der Hypophysenspalt trennt die Pars distalis von der Pars intermedia. Im Kaninchen sind nur mehr Reste dieses Residuallumens vorhanden. Kolloides Material und Zelltrümmer, deren Ursprung Gegenstand kontroverser Diskussionen sind, füllen den Spalt aus. Der Spalt wird von unterschiedlich geformten agranulären Epithelzellen, besetzt mit Mikrovilli und Zilien, eingegrenzt. Mikrofilamente und -Tubuli gehören weiterhin zum typischen Bild dieser Zellen. Übereinstimmend wird der nichtsekretorische Charakter dieser Randschichtzellen betont.

III. Pars intermedia

In der Pars intermedia werden helle, dunkle, MSH, corticotrop-ähnliche Zellen und solche, die denen der Pars distalis ähneln, beschrieben. Es liegen sowohl Untersuchungen vor, die auf eine Koexistenz von ACTH und MSH in einer Zelle hinweisen, als auch Ergebnisse, die die Existenz eigenständiger MSH Zellen postulieren.

IV. Pars tuberalis

3 Zelltypen werden in der Pars tuberalis beschrieben:

1. glanduläre "Tuberaliszellen"
2. nichtsekretorische Follikelzellen und

3. an der Grenze zur Pars distalis lokalisierte glanduläre Zellen, vorwiegend vom gonadotropen Typ, im Kaninchen auch vom somatotropen und thyreotropen Typ.

In der Ratte werden 2 glanduläre "Tuberaliszelltypen" erwähnt: a) eine große, längliche Zelle mit zytoplasmatischen Fortsätzen ohne Angaben über den Hormoninhalt und b) eine kleinere, ovoide Zelle mit positiver TSH Immunreaktion. Für ein präzises Bild über die Pars tuberalis sind aber weitere immunhistochemische Untersuchungen von Nöten.

SUMMARY

The microscopical anatomy of the adenohipophysis in rats, mice and rabbits - a comparative study of literature

I. Pars distalis

General:

The pars distalis contains five secretory and 1 - 2 non-secretory cell types. As a particularity in the rabbit a pars distalis "proper" can be distinguished from a zona tuberalis. The authors agree that the somatotrophic cell is the commonest constituent of the pars distalis. No corresponding information exists about the frequency of prolactin-, adrenocorticotrophic-, gonadotropic- and thyreotropic cells. According to most of the authors prolactin cells are more frequent in female than in male animals.

Somatotropic cell:

The somatotrophic cell can easily be identified by its round to oval shape and its midium-sized granules that are about 350 nm in size.

Prolactin cell:

No common morphological criteria for the prolactin cell can be found, because of the variety of its appearance. Up to 4 prolactin cell types may be distinguished. Without exact immunohistochemical studies certain ACTH and TSH cell types might be mistaken for prolactin cells. The validity of the "one-cell-one-hormone" concept concerning the somatotrophic and prolactin cell is called in question by recent in vitro-studies, which reveal a mamma-somatotropic cell type.

Adrenocorticotrophic cell:

Additional to the classical picture of an adrenocorticotrophic cell: stellate shape and a peripheral arrangement of granules of about 200 nm. Immunohistochemical studies reveal the variety of distinct morphological features of the corticotrophic cell.

Gonadotrophic cell:

Two separate cell types of gonadotrophic cells were introduced in less recent literature: FSH and LH cells. However, current studies refute the "one-cell-one-hormone" concept: all or some of the gonadotrophic cells contain FSH as well as LH, very probably in different granules. The variety of appearance of these gonadotrophic cells permit also no identification by morphological criteria but immunohistochemical techniques are necessary. The coexistence of ACTH and gonadotrophic hormones in the same cell is a point of discussion.

Thyretotrophic cell:

The outlines of the TSH cell varies between round-oval to stellate-irregularly. The very small granules (40 - 150 nm) are typical of this cell. Without immunohistochemical techniques TSH cells might be mistaken for corticotrophic or prolactin cell types.

Non-secretory cell:

Non-secretory cells of the pars distalis form follicles or a reticular framework by their anastomotic cytoplasmic processes. They are characterized by the absence of granules, by cell junctions, little developed organelles, many rhinomes, polygonal, cilia and microvilli. There is overall agreement about the non-secretory role of these cells but the actual function remains of hypothetical nature. The theory of stem-, supporting-, degenerated and ACTH cell is being discussed.

II. The pituitary cleft

The pituitary cleft separates the pars distalis from the pars intermedia. In the rabbit only rests of this residual lumen have remained. Colloides materials and celldetritus, whose source is a matter of controversy, fill up the hypophysial cleft. The cleft is framed by irregularly formed and agranular epithelium cells, provided with microvilli and cilia. Microfilaments and -tubuli complete the typical picture of these cells. There is a general agreement on the non-secretory role of these cells.

III. Pars intermedia

In the pars intermedia light, dark, MSH, corticotropic like cells and those, similar to pars distalis cells are described. Studies exist, which indicate the coexistence of ACTH and MSH in one cell, as well as results, which postulate the existence of independent MSH cells.

IV. Pars tuberalis

In the pars tuberalis three classes of cells are presented:

1. "glandular-tuberalis cells"
2. "non-secretory-follicular-cells" and
3. near the border to the pars distalis, glandular cells mainly of the gonadotropic type, in the rabbit also of the somatotropic and thyreotropic type. In the rat two glandular "tuberalis cells" are reffered to a) one large, longish cell with cytoplasmatic processes with-

out informations about the hormonal content and
b. one small, ovoid cell with positive TSH immuno-
reaction.

For receiving a precise pars tuberalis picture more
intensive immunohistochemical studies are necessary.

X. LITERATURVERZEICHNIS

- AFZELIUS, B.A., 1969: Ultrastructure of cilia and flagella.
In: Handbook of Molecular Cytology,
Amsterdam, North Holland
- ALLANSON, M., E. CAMERON, C.L. FOSTER, 1966: Observations
on the acidophil cells of the adeno-hypo-
physis in pregnant lactating rabbits.
J. Reprod. Fert. 12, 319-326
- D' ANGELO, S.A., 1968: Simultaneous effects of estradiol
on TSH secretion and adrenocortical func-
tion in male and female rats.
Endocrinology 82, 1035-1041
- BAKER, B.L., A.R. MIDGLEY, B.E. GERSTEN, Y.Y. Yu, 1969:
Differentiation of growth hormone and
prolactin containing acidophils with per-
oxidase - labeled antibody.
Anat. Rec. 164, 163-172
- BAKER, B.L., 1970: Studies on hormone localisation with
emphasis on the hypophysis.
J. Histochem. Cytochem. 18, 1-8
- BAKER, B.L., S. PEKS, A.R. MIDGLEY, B. GERSTEN, 1970:
Identification of the corticotropin cell
in rat hypophyses with peroxidase-labeled
antibody.
Anat. Rec. 166, 557-567
- BAKER, B.L., Y.Y. YU, 1971a: The thyreotropic cell of
the rat hypophysis as studied with per-
oxidase-labeled antibody.
Amer. J. Anat. 131, 55-72
- BAKER, B.L., Y.Y. Yu, 1971b: Hypophyseal changes induced
by thyroid deficiency and thyroxine ad-
ministration as revealed by immunochemi-
cal staining.
Endocrinology 89, 996-1004
- BAKER, B.L., 1972: On the origin of corticotropin in the
rat hypophysis (abstr.).
Anat. Rec. 172, 264

- BAKER, B.L., S.T. DRUMMOND, 1972: The cellular origins of corticotropin as revealed by immunochemical staining.
Am. J. Anat. 134, 395-410
- BAKER, B.L., J.G. PIERCE, J.S. CORNELL, 1972: The utility of antisera to subunits of TSH and LH for immunochemical staining of the rat hypophysis.
Amer. J. Anat. 135, 251-268
- BAKER, B.L., 1974: The functional cytology of the hypophyseal pars distalis and pars intermedia.
In: The pituitary gland and its control-adenohypophysis. Handbook of Physiology, Endocrinology IV, Part 1, R.O. Greep and E. Knobil, eds.
Amer. Physiol. Soc. pp. 45-79, Bethesda
- BAKER, B.L., Y.Y. YU, 1975: Immunocytochemical analysis of cells in the pars tuberalis of the rat hypophysis with antisera to hormones of the pars distalis.
Cell Tissue Res. 156, 443-449
- BAKER, B.L., D.S. GROSS, 1978: Cytology and distribution of secretory cell types in the mouse hypophysis as demonstrated with immunocytochemistry.
Am. J. Anat. 153, 193-202
- BARNES, B.G., 1961: Ciliated secretory cells in the pars distalis of the mouse hypophysis.
J. Ultrastruct. Res. 5, 453-467
- BARNES, B.G., 1963: The fine structure of the mouse adenohypophysis in various physiological states.
In: Cytologie de l'adenohypophyse. Ed. J. Benoit et G. Da Lage, Paris: Editions du Centre National de la Recherche, p.p. 91-110
- BARTKE, A., 1964: Histology of anterior hypophysis, thyroid and gonads of two types of dwarf mice.
Anat. Rec. 149, 225-236
- BEHRENS, U., C. MARTIN, 1972: Ultrastructural changes in the pars distalis of the maturing male rat.
J. Morph. 136, 53-78
- BOLD, A.J. de, M.L. de BOLD, J. KRAICER, 1980: Structural relationships between parenchymal and

- stromal elements in the pars intermedia of the rat adenohypophysis as demonstrated by extracellular space markers. *Cell Tissue Res.* 207, 347-359
- BOLD, M.L. de, A.J. de BOLD, J. KRAICER, 1984: Demonstration of stellate cells of the pars intermedia of the pituitary gland, using a new silver impregnation technique. *Stain Technol.* 59 (1), 49-52
- BOWIE, E.P., G. WILLIAMS, M. SHINO, E. RENNELS, 1973: The corticotroph of the rat adenohypophysis: A comparative study. *Am. J. Anat.* 138, 499-507
- BROWN, J.H.U., F. ULVEDAL, 1960: Studies on ultracentrifuge fractions of anterior pituitary with special references to adrenocorticotrophin hormone. *Endocrinology* 66, 175-184
- BUGNON, C., D. FELLMANN, D. LENYS, B. BLOCH, 1977: Etude cytoimmunologique des cellules gonadotropes et des cellules thyreotropes de l'adenohypophyse du rat. *C.R. Soc. Biol.* 171, 907-913
- CAMERON, E., C. FOSTER, 1971: Some light and electron microscopical observations on the pars intermedia of the pituitary gland of the rabbit. *J. Endocrinol.* 49, 479-485
- CAMERON, E., C. FOSTER, 1972: Some light and electron microscopical observations on the pars tuberalis of the pituitary gland of the rabbit. *J. Endocrinol.* 54, 505-511
- CARPENTER, E., 1962: Motile cilia in the rat pituitary gland. *Am. Zool.* 2, 397
- CHANDLER, R.L., R. WILLIS, 1966: An intranuclear fibrillar lattice in neurons. *J. Cell. Sci.* 1, 283-286
- CHATTERJEE, P. 1975a: Development of cytodifferentiation of the rabbit pars intermedia. Fetal and perinatal stages. *Cell Tissue Res.* 164, 481-501

- CHATTERJEE, P., 1975b: Ultrastructural studies on the intranuclear inclusions in the rabbit adenohypophysis in vivo and in vitro. *Cell Tissue Res.* 160, 273-277
- CHATTERJEE, P., 1976: Development and cytodifferentiation of the rabbit pars intermedia. II. Neonatal to adult. *J. Anat. (Lond)* 122 (2), 415-433
- CHAUFEN, S., M.A. CANNATA, 1979: The adenohypophysial hormone content of the rat pars tuberalis. *Experientia* 35, 1404-1414
- CHILDS (MORIARTY) G.V., D.G. ELLISON, L.L. GARNER, 1980: An immunocytochemist's view of gonadotropin storage in the adult male rat. Cytochemical and morphological heterogeneity in serially sectioned gonadotropes. *Am. J. Anat.* 158, 397-409
- CHILDS, G.V., D.G. ELLISON, J.A. RAMALEY, 1982: Storage of anterior lobe adrenocorticotropin on corticotropes and a subpopulation of gonadotropes during the stress nonresponsive period in neonatal male rat. *Endocrinology* 110, 1676-1692
- CHILDS, G.V., C. HYDE, Z. NAOR, K. CATT, 1983: Heterogenous luteinizing hormone and follicle-stimulating hormone storage patterns in subtypes of gonadotropes separated by centrifugal elutriation. *Endocrinology* 113, 2120-2128
- CHOWDHURY, M., A. STEINBERGER, E. STEINBERGER, 1971: Correlation between LH and FSH production and staining characteristics of rat pituitary cells grown in culture. *Anat. Rec.* 169, 296
- CHRISTENSEN, E. D.B. WILSON, 1981: Fine structure of somatotrophs and mammatotrophs in the pituitary pars distalis of the little mutant mouse. *Virchows Arch. (Cell Path.)* 37 (1), 89-96
- CIOCCA, D.R., L.B. GONZALEZ, 1978: The pituitary cleft of

- the rat. An microscopic study.
Tissue Cell 10, 725-733
- CIOCCA, D.R., 1980: Scanning electron microscopy of the cleft of the rat pituitary.
Cell Tissue Res. 206, 139-143
- CLEMENTI, F., B. CECRARELLI, 1970: Fine structure of rat hypothalamic nuclei.
In: The hypothalamus (L. Martini, M. Motta, F. Fraschini eds.), pp. 17-44, New York - London, Academic Press
- COSTOFF, A., 1973: Ultrastructure of rat adenohypophysis.
Academic Press, New York 1973
- DADA, M.O., G.T. CAMPBELL, C.A. BLAKE, 1983: A quantitative immunocytochemical study of the luteinizing hormone and follicle-stimulating hormone cells in the adenohypophysis of adult male rats and adult female rats throughout the estrous cycle.
Endocrinology 113 (3), 970-984
- DADA, M.O., 1984: Pars distalis cell quantification in normal adult male and female rats.
J. Endocrinol. 101 (1), 87-94
- DADA, M.O., G.T. CAMPBELL, C.A. BLAKE, 1984: The localization of gonadotrophs in normal adult male and female rats.
Endocrinology 114 (2), 397-406
- DAHL, H.A., 1967: On the cilium relationship in the adenohypophysis of the mouse.
Z. Zellforsch. 83, 169-177
- DAHL, E., 1970: The fine structure of nuclear inclusions.
J. Anat. 106, 255-262
- DAVID, B., A. Danou, G.F. Sulwahn, 1971: Evidence antagonism between prolactin and gonadotropin secretion: effect of methallibure on perphenazine-induced prolactin secretion in ovariectomized rats.
J. Endocrinol. 51, 719-727
- DEARDEN, N.M., R.L. HOLMES, 1976: Cyto-differentiation and portal vascular development in the mouse adenohypophysis.
J. Anat. 121 (3), 551-569

- DELLMANN, H.D., M.E. STOECKEL, C. HINDELANG-GERTNER, A. PORTE, F. STUTINSKY, 1974: A comparative ultrastructural study of the pars tuberalis of various mammals, the chicken and the newt.
Cell Tissue Res. 148, 313-330
- DELLMANN, H.D., E. BROWN, 1976: Textbook of Veterinary Histology.
Verlag: Lea & Febiger, Philadelphia
- DEKKER, A., J.S.M. HUTCHINSON, 1973: Effect of testosterone propionate on fine structure and gonadotropin content of the female rat and hamster anterior pituitary.
Z. Zellforsch. Mikrosk. Anat. 143, 291-300
- DINGEMANS, K.P., 1969: The relation between cilia and mitosis in the mouse adonohypophysis.
J. Cell Biol. 43, 361-367
- DINGEMANS, K.P., C.A. FELTKAMP, 1972: Nongranulated cells in the mouse adonohypophysis.
Z. Zellforsch. Mikrosk. Anat. 124, 387-405
- DIXON, J.S., 1970: Nuclear bodies in normal and chromolytic sympathetic neurons.
Anat. Rec. 168, 179-186
- DUCHEN, L.W., 1962: The effects of ingestion of hypertonic saline on the pituitary gland in the rat. A morphological study of the pars intermedia and posterior lobe.
J. Endocrinol. 25, 161-168
- EICHER, E.M., W.G. BLAMER, 1976: Inherited ateliotic dwarfism in mice.
Heredity 67, 87-91
- ELFTMAN, H., O. WEGELIUS, 1959: Anterior pituitary cytology of the dwarf mouse.
Anat. Rec. 135, 43-49
- FARQUHAR, M.G., J.F. RINEHART, 1954: Cytologic alterations in the anterior pituitary gland following thyroidectomy: an electron microscopic study.
Endocrinology 55, 857-876

- FARQUHAR, M.G., 1957: "Corticotrophs" of the rat adenohypophysis as revealed by electron microscopy (abstr.). Anat. Rec. 127, 291
- FARQUHAR, M.G., E.H. SKUTELSKY, C.R. HOPKINS, 1975: Structure and function of the anterior pituitary and dispersed pituitary cells - In vitro studies. In: The anterior pituitary, Vol. 7, pp. 83-135, Eds. Tixier-Vidal A. and M.G. Farquhar, Academic Press, New York
- FELLMANN, D., J.L. BRESSON, M.C. CLAVEQUIN, C. BUGNON, 1982: Quantitative immunocytochemical studies on the gonadotrophs isolated from the pituitary of the male rat. Cell Tissue Res. 224, 137-144
- FERRER, J., 1956: Histophysiology of the pituitary cleft and colloid cysts in the adenohypophysis of the rat. Changes after gonadectomy and adrenalectomy. J. Endocrinol. 13, 349-353
- FITEGERALD, K.T., 1979: The structure and function of the pars tuberalis of the vertebrate adenohypophysis. Gen. Comp. Endocrinol. 37, 383-399
- FOSTER, C.L., B.A. YOUNG, M. ALLANSON, E. CAMERON, 1965: Nuclear inclusions in the adenohypophysis of the rabbit. J. Endocrinol. 33, 159-160
- FOSTER, C.L., 1971: Relationship between ultrastructure and function in the adenohypophysis of the rabbit. Mun. Soc. Endocr. 19, 125-146
- FRAWLEY, L.S. F.R. BOOCKFOR, J.P. HOEFFLER, 1985: Identification by plaque assays of a pituitary cell type that secretes both growth hormone and prolactin. Endocrinology 116 (2), 734-737
- GOMEZ-DUMM, C.L.A. J.M. ECHAVE-LLANOS, 1972: Further studies on the ultrastructure of the pars distalis of the male mouse hypophysis. Acta Anat. 82, 254-261
- GOSBEE, J.L., J. KRAICER, A.J. KASTIN, A.V. SCHALLY, 1970: Functional relationship between the pars intermedia and ACTH secretion in the rat. Endocrinology 86, 560-567

- GROSS, D.S. R.B. PAGE, 1979: Luteinizing hormone and folliclestimulating hormone production in the pars tuberalis of hypophysectomized rats.
Am. J. Anat. 156, 285-291
- GROSS, D.S., 1966: Hormone production in the hypophyseal pars tuberalis of intact and hypophysectomized rats.
Endocrinology 112 (2), 733-744
- HEBINGER, C.E., M.G. PARQUAR, 1957: Elektronenmikroskopische Untersuchungen von 2 Typen azidophiler Hypophysenvorderlappenzellen in der Ratte.
Schweiz. Z. Allg. Path. Bakt. 20, 766-768
- HELLBAUM, A.A., L.G. MC APTURP, P.S. CAMPBELL, J.G. FINERTY, 1961: The physiological fractionation of pituitary gonadotropic factors correlated with cytological changes.
Endocrinology 68, 144-153
- HERBERT, D.C., 1975: Localization of antisera to LH- β in the rat pituitary gland.
Am J. Anat. 194, 379-385
- HERBERT, D.C., P.L. CIGNEROS, E.G. PENNELS, 1977: Morphological changes in prolactin cells of male rats after testosterone administration.
Endocrinology 100, 487-495
- HERMANT, M., 1964: The cells of the adenohypophysis and their functional significance.
In: International Review of Cytology, Eds. G.H. Bourne and J.F. Danielli, Vol. 17 pp. 299-382, Academic Press, New York
- HESS, R., D. BARRAT, J. GERBER, 1966: Immunofluorescent localization of β -corticotropin in the rat pituitary.
Experientia 24, 584-585
- HILDEBRAND, J.E., E.G. PENNELS, J.G. FINERTY, 1957: Gonadotrophic cells of rat anterior pituitary and their relation to hormones produced.
Z. Zellforsch. Mikrosk. Anat. 46, 400-411

- HIRANO, A. H.M. ZIMMERMANN, 1967: Some new cytological observations of the normal rat ependymal cell.
Anat. Rec. 158, 293-302
- HOWE, A., D.S. MAXWELL, 1968: Electron microscopy of the pars intermedia of the pituitary gland in the rat.
Gen. Comp. Endocrinol. 11, 169-185
- HOWE, A. A.J. THODY, 1968: Histochemical demonstration of cell types in the pars intermedia of the rat pituitary gland.
J. Physiol. Lond. 194, 90-91
- HOWE, A., A.J. THODY, 1969: The effect of hypothalamic lesions on the melanocyte-stimulating hormone content and histology of the pars intermedia of the rat pituitary gland.
J. Physiol. Lond. 203, 159-171
- HOWE, A., A.J. THODY, 1970: The effect of ingestion of hypertonic saline on the melanocyte-stimulating hormone content and histology of the pars intermedia of the rat pituitary gland.
J. Endocrinol. 46, 201-208
- HOWE, A., 1973: The mammalian pars intermedia: A review of its structure and function.
J. Endocrinol. 59, 385-409
- HYMER, W.C., W.H. MC SHAN, 1963: Isolation of rat pituitary granules and the study of their biochemical properties and hormonal activities.
J. Cell Biol. 17, 67-86
- INOUE, K., N. HAGINO, 1984: Comparative immunocytochemical demonstration of ACTH-LH- and FSH-containing cells in the pituitary of neonatal, immature and adult rats.
Cell Tissue Res. 235 (1), 71-75
- INOUE, K. K. KUROSUMI, 1984: Ultrastructural immunocytochemical localization of LH and FSH in the pituitary of the untreated male rat.
Cell Tissue Res. 235 (1), 77-83

- KAWARAI, Y. P.K. NAKANE, 1970: Localization of tissue antigen on the ultrathin sections with peroxidase-labeled antibody method. *J. Histochem. Cytochem.* 18, 161-166
- KAWARAI, Y., 1980: Identification of ACTH cells and TSH cells in rat anterior pituitary with the unlabeled antibody enzyme methode on adjacent thin and thick sections. *Acta Histochem. Cytochem.* 13, 627-645
- KEOUGH, E.M., B.G. WOOD, 1979: Mammary gland development during pregnancy in dwarf mouse mutant. *Tissue Cell* 11, 773-780
- KLEIN, M.J., M.E. STOECKEL, A. PORTE, F. STUTINSKY, 1970: Arguments ultrastructuraux en faveur de l'existence de cellules corticotropes dans la pars intermedia et dans la pars tuberalis de l'hypophyse du rat. *C.R. Acad. Sci. (Paris)* 271, 2159-2162
- KNOCH, H., 1979: Lehrbuch der Histologie, Endokrine Drüsen. S. 320-342, Springer Verlag
- KOBAYASHI, Y., 1965: Functional morphology of the pars intermedia of the rat hypophysis as revealed with the electron microscope. *Z. Zellforsch.* 68, 155-171
- KOBAYASHI, Y., 1968: Functional morphology of the pars intermedia of the rat hypophysis as revealed with the electron microscope. *Arch. Histol. Jap.* 29, 105-136
- KOBAYASHI, Y., 1974: Quantitative and electron microscopic studies on the pars intermedia of the hypophysis. III Effect of short-term administration of a sodium-deficient diet on the pars intermedia of mice. *Cell Tissue Res.* 154, 321-327
- KOFLER, C., 1982: Immunofluorescence localization of glycoprotein hormones in the rat anterior pituitary gland using monoclonal antibodies and polyclonal antisera. *J. Histochem. Cytochem.* 30, 645-649
- KOTSU, T., 1972: Studies on the pars tuberalis of the hypophysis. *Shikoku Acta med. Jap.* 34, 167-184

- KOTSU, T., S. DAIKOKU, 1972: Ultrastructural changes of the pars tuberalis and median eminence of rats following hypophysectomy. Arch. Histol. Jap. 34, 167-184
- KRAICER, J., S.A. BENCOSME, J.L. GOSBEE, 1971: The pars intermedia and ACTH secretion in the rat (abstr.). Fed. Proc. 30, 533
- KRAICER, J. J.L. GOSBEE, S.A. BENCOSME, 1973: Pars intermedia and pars distalis: two sites of ACTH production in the rat hypophysis. Neuroendocrinology 11, 156-176
- KRISHAN, A., B.G. UZMAN, E.T. HEDLEY-WHYTE, 1967: Nuclear bodies: A component of cell nuclei in hamster tissue and human tumors. J. Ultrastruct. Res. 19, 563-572
- KUROSUMI, K., T. MATSUZAWA, S. SHIBASARI, 1961: Electron microscopic studies on the fine structure of the pars nervosa and pars intermedia and their morphological interrelationships in the normal rat hypophysis. Gen. Comp. Endocrinol. 1, 433-452
- KUROSUMI, K., T. MATSUZAWA, E. FUJIE, 1962: Histological and histochemical studies on the rat pituitary pars intermedia. Arch. Histol. Jap. 22, 209-227
- KUROSUMI, K., Y. KOBAYASHI, 1966: Corticotrophs in the anterior pituitary glands of normal and adrenalectomized rats as revealed by electron microscopy. Endocrinology 78, 745-758
- KUROSUMI, K., 1968: Functional classification of cell types of the anterior pituitary gland accomplished by electron microscopy. Arch. Histol. Jap. 29, 329-362
- KUROSUMI, K., Y. OOTA, 1968: Electron microscopy of two types of gonadotrophs in the anterior pituitary glands of persistens estrous and diestrous rats. Z. Zellforsch. 85, 34-46
- KUROSUMI, K., Y. KOBAYASHI, 1969: Corticotrophs in the rat's anterior pituitaries under certain experimental conditions. Gunma Symp. Endocrinol. 6, 213-215
- KUTAS, J., 1958: Die thyreotrope Aktivität verschiedener Teile der Hypophyse. Acta Biol. Acad. Sci. Hung. 9, 99-103

- LEGAIT, H., 1969: Recherches experimentales sur le lobe tuberal de l'hypophyse chez le rat im-pubère.
C.R. Soc. Biol. 163, 489-492
- LEGAIT, H., 1971: Etude volumétrique des lobes hypophysaires du rat blanc dans diverses conditions physiologiques et expérimentales.
Bull. Ass. Anat. 151, 407-412
- LEWIS, D., F.C. LEE, E.B. ASTWOOD, 1937: Some observations on intermedin.
Bull. Johns. Hopkins Hosp. 61, 198-209
- MC DOWELL, J.F.W., J.F. MORRIS, H.M. CHARLTON, 1982: Characterization of the pituitary gonadotroph cells of hypogonadal male mice: comparison with normal mice.
J. Endocrinol. 95 (3), 321-330
- MEITES, J., C.W. TURNER, 1942: Studies concerning the mechanism controlling the initiation of lactation and parturition.
IV. Influence of suckling on the lactogen content of the pituitary of post partum rabbits.
Endocrinology 31, 340-344
- MESSIER, B., 1965: Number and distribution of thyrotrophic cells in the mouse pituitary gland.
Anat. Rec. 153, 343-348
- MIALHE-VOLOSS, C., 1958: Post hypophyse et activité corticotrope.
Acta Endocrinol. (Suppl.) Kbh. 35, 1-96
- MONAGHAN, P. A.P. SAPPINO, J.D.B. ROBERTS, M.A. KNIGHT, J. ELLIS, T. NAKAJIMA, 1984: Monoclonal antibody LICR-LON-E 36 recognizes gonadotrophs in female rat pituitaries.
J. Histochem. Cytochem. 32 (10): 1048-1054
- MORIARTY, G.C., N.S. HALMI, 1972a: Adrenocorticotrophic production by the intermediate lobe of the rat pituitary.
Z. Zellforsch. 132, 1-14

- MORIARTY, G.C., N.S. HALMI, 1972b: Electron microscopic study of the adrenocorticotropin producing cell with unlabeled antibody and soluble peroxidase-antiperoxidase complex.
J. Histochem. Cytochem. 20, 590-603
- MORIARTY, G.C., 1973: Adenohypophysis: Ultrastructural cytochemistry - A review.
J. Histochem. Cytochem. 21, 855-894
- MORIARTY, G.C., C.M. MORIARTY, 1973a: Immunocytochemical localization of ACTH and MSH in rat and human hypophyses.
Anat. Rec. 175, 393-400
- MORIARTY, G.C., C.M. MORIARTY, 1973b: The pituitary response to stress: An immunocytochemical cytophysiologic study (abstr.).
Symposium on Cytoendocrinology, Electron Microscopic Society of America
- MORIARTY, G.C., 1975: Electron microscopical immunocytochemical studies of rat pituitary gonadotroph: A sex differences in morphology and cytochemistry of LH cells.
Endocrinology 97, 1215-1225
- MORIARTY, G.C., 1976: Immunocytochemistry of the pituitary glycoprotein hormones.
J. Histochem. Cytochem. 24, 846-863
- MORIARTY, G.C., R.B. TOBIN, 1976: Ultrastructural immunocytochemical characterization of the thyrotrophs in rat and human pituitaries.
J. Histochem. Cytochem. 24, 1131-1139
- MORIARTY, G.C., L.L. GARNER, 1977a: Immunocytochemical studies of cells in the rat adenohypophysis containing both ACTH and FSH.
Nature 265, 356-358
- MORIARTY, G.C., L.L. GARNER, 1977b: Immunoelectronmicroscopical localization of ACTH and MSH in the rat and human pituitaries.
In. Melanocyte stimulating hormone: Control, chemistry and effects.
Frontiers of hormone research 4, 26-41
eds. Tilders FJH, Karger Verlag, Basel

- MUGNAINI, E., 1967: On the occurrence of filamentous rodlets in neurons and glia cells of myxine glutinosa. Sarsia 29, 221-232
- NAGATA, M. E. MIZUNAGA, S. EMA, F. YOSHIMURA, 1980: Various types of the pituitary folliculo-stellate cells involving the Siperstein's corticotroph in the normal rats. Endocrinol. Jap. 27, 13-22
- NAIK, D.V., 1972: Electron microscopic studies on the pars intermedia in normal and in mice with hereditary nephrogenic diabetes insipidus. Z. Zellforsch. 133, 415-434
- NAIK, D.V., 1973a: Immunocytochemical localization of adrenocorticotropin and melanocyte stimulating hormone in pars intermedia of rat hypophysis. Z. Zellforsch. 142, 289-304
- NAIK, D.V., 1973b: Electron microscopic-immunocytochemical localization of adrenocorticotropin and melanocyte stimulating hormone in the pars intermedia cells of rat and mice. Z. Zellforsch. 142, 305-328
- NAKANE, P.K., 1968: Simultaneous localization of multiple tissue antigens using the peroxidase labeled antibody method: a study on pituitary glands of the rat. J. Histochem. Cytochem. 16, 557-560
- NAKANE, P.K., 1970: Classification of anterior pituitary cell types with immunoenzyme histochemistry. J. Histochem. Cytochem. 18, 9-20
- NAKANE, P.K., 1971: Applikation of peroxidase-labeled antibodies to the intracellular localization of hormones. Acta Endocrinol. (Suppl.) 153, 190-204
- NAKANE, P.K., 1973: Distribution of gonadotropic cells in the anterior pituitary gland of the rat. In: Segal S., R. Croizer, P.A. Corfman and P. Condliffe (eds.). Regulation of Mammalian Reproduction, Charles C. Thomas, Springfield, III, p. 79

- NAKANE, P.K., 1975: Identification of anterior pituitary cells by immunoelectron microscopy.
In: The Anterior Pituitary Academic Press,
pp. 45-60, New York
- NAKAYAMA, J., P.A. NICKERSON, F.R. SKELTON, 1969: An ultrastructural study of the adreno-corticotrophic hormonesecreting cell in the rat adenohypophysis during adrenal cortical regeneration.
Lab. Invest. 21, 169-178
- NAKAYAMA, J. P.A. NICKERSON, F.R. SKELTON, 1970: An electron microscopic study of the changes in ACTH and FSH producing cells during development of methylandrostendiol hypertension in the rat.
Amer. J. Pathol. 58, 377-380
- NOGAMI, H., F. YOSHIMURA, 1980: Prolactin immunoreactivity of acidophils of the small granule type.
Cell Tissue Res. 211, 1-4
- NOGAMI, H., F. YOSHIMURA, 1982: Fine structural criteria of prolactin cells identified immunohistochemically in the male rat.
Anat. Rec. 202 (2), 261-274
- OTA, Y., K. KUROSUMI, 1966: Electron microscopic studies on the pars tuberalis of the rat hypophysis.
Arch. Histol. Jap. 27, 501-520
- PARKES, A.S., 1951: Problems of assay of ACTH.
J. Endocrinol. 7, 77-79
- PATHAK, S., A. FISK, 1974: Histological and ultrastructural changes in the pars distalis of the rabbit pituitary in organ culture.
J. Endocrinol. 60, 155-160
- PELLETIER, G., 1970: Identification en microscopie électronique des cellules corticotropes chez le rat intact.
C.R. Acad. Sci. (Paris) 270, 2836-2838
- PELLETIER, G., J. RACADOT, 1971: Identification des cellules hypophysaires sécrétant l'ACTH chez le rat.
Z. Zellforsch. Mikroskop. Anat. 116, 228-239

- PHIFER, R.F., S.S. SPICER, 1970: Immunohistologic and immunopathologic demonstration of adrenocorticotrophic hormone in the pars intermedia of the adenohypophysis. *Lab. Invest.* 23, 543-550
- PHIFER, R.F., A.R. MIDGLEY, S.S. SPICER, 1973: Immunohistologic and histologic evidence that follicle-stimulating and luteinizing hormones are present in the same cell types in the human pars distalis. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 36, 125-141
- POPOFF, N., S. STEWART, 1968: The fine structure of nuclear inclusions in the brain of experimental golden hamsters. *J. Ultrastruct. Res.* 23, 347-361
- PORTE, A., M.J. KLEIN, M.E. STOECKEL, F. STUTINSKY, 1971: Sur l'existence de cellules de type "corticotrope" dans la pars intermedia de l'hypophyse du rat. *Z. Zellforsch.* 115, 60-68
- PURVES, H.D., W.E. GRIESBACH, 1951: The site of thyrotropic and gonadotropic production in the rat pituitary studied by Mc Manus-Hotchkiss staining for glycoprotein. *Endocrinology* 49, 244-264
- PURVES, H.D., W.E. GRIESBACH, 1952: Functional differentiation in the acidophil cells and gonadotropic basophil cells of the rat pituitary. *Proc. Univ. Otago Med. Sch.* 30, 27-31
- PURVES, H.D., W.E. GRIESBACH, 1954: The site of follicle-stimulating and luteinizing hormone production in the rat pituitary glands. *Endocrinology* 55, 785-793
- RAPP, J.P., L. BERGNON, 1977: Characteristics of pituitary colloid proteins and correlation with blood pressure in rat. *Endocrinology* 101, 93-103
- RENNELS, E.G., 1963: Cytologie de l'Adenohypophyse. In: Benoit J. and C. Da Lage (eds) *P. 201*, CNRS, Paris
- RENNELS, E.G., D. BOGDANOVE, A. ARIMURA, M. SAITO, A.V. SCHALLY, 1971: Ultrastructural observa-

- tions of rat pituitary gonadotrophs following injection of purified porcine LH-RH.
Endocrinology 88, 1318-1326
- RINEHART, J.F., M.G. FARQUHAR, 1953: Electron microscopic studies of the anterior pituitary gland.
J. Histochem. Cytochem. 1, 93-113
- RINNE, U.K., 1966: Ultrastructure of the median eminence of the rat.
Z. Zellforsch. 74, 98-122
- ROCHEFORT, J.J., M. SAFFRAN, 1957: Distribution of adrenocorticotropin in the pituitary gland.
Com. J. Biochem. Physiol. 35, 471-475
- ROSS, J., 1968: Evolution des cellules gonadotropes prehypophysaires au cours du cycle oestral chez la rat.
Z. Zellforsch. Mikrosk. Anat. 84, 372-388
- ROUX, m., M.P. DUBOIS, 1976: Immunohistochemical study of the pars intermedia of the mouse pituitary in different experimental conditions.
Experientia 32, 657-658
- ROUX, M., A. BARTKE, F. DUMONT, M.P. DUBOIS, 1982: Immunohistological study of the anterior pituitary gland -pars distalis and pars intermedia- in dwarf mice.
Cell Tissue Res. 223, 415- 420
- RUITENBERG, E.J., J.M. BERVKENS, J.H.J. v. NESSELROOIJ, 1974: A histological study of the adenohypophysis of the rat.
Z. Versuchstierkunde 16, 252-256
- SALAND, L.C., 1976: Ultrastructure of the pars intermedia of pigmented rats: Observations of melanin-like granules within secretory cells.
Anat. Rec. 186, 69-78
- SALAZAR, H. (1963): The pars distalis of the female rabbit hypophysis: an electron microscopic study.
Anat. Rec. 147, 469-477
- SANO, M., F. SASAKI, 1969: Embryonic development of the mouse anterior pituitary studied by light and electron microscopy.
Z. Anat. Entw. Gesch. 129, 195-222
- SANTOLAYA, R.C., D. CIOCCA, 1981: Effects of pimozone on the ultrastructure of the pars intermedia in the rat.
Cell Tissue Res. 217 (2), 397-403

- SASAKI, F., 1974: Quantitative studies by electron microscopy on the sex-differences and the change during the oestrous cycle in the mouse anterior pituitary. Arch. Histol. Jap. 37, 41-57
- SATO, S., 1980: Postnatal development, sexual differentiation and variation during the sexual cycle of prolactin cells in rats. The special reference to the topographic affinity to a gonadotroph. Endocrinol. Jpn. 27, 573-583
- SCHÄFER, S.J., W.H. MC SHAN, 1974: Radioimmunoassay determinations of gonadotrophic hormone content in different regions of male and female rat adenophypophysis. Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 146, 546-548
- SCHECHTER, J., 1969: The ultrastructure of the stellate cell in the rabbit pars distalis. Amer. J. Anat. 126, 477-488
- SCHECHTER, J., 1971: The cytodifferentiation of the rabbit pars distalis: an electron microscopical study. Gen. Comp. Endocrinol. 16, 1-20
- SCHIEBLER, T., 1984: In: Lehrbuch der Zytologie, Histologie und mikroskopischen Anatomie des Menschen unter Berücksichtigung der Histophysiologie. pp. 323-369, Springer Verlag
- SCHMITT, G., M.E. STOECKEL, M.J. KLEIN, A. PORTE, 1982: Effects of experimental hypo- or hypernatremia on the fine structure of the pars intermedia of the murine pituitary - A morphometric study. Cell Tissue Res. 223 (3), 641-657
- SIMONNET, H., L. THIEBLOT, G. MARTIN, V. SEGAL, 1953: L'effet mélanophoro - expansive d'ex-traits hypophysaires est-il lié à l'activité adrenocorticotrope. Ann. Endocrinol. (Paris) 14, 703-707
- SIPERSTEIN, E.R., 1963: Identification of the adrenocorticotrophin producing cells in the rat hypophysis by autoradiography. J. Cell Biol. 17, 521-546
- SIPERSTEIN, E.R., V.F. ALLISON, 1965: Fine structure of the cells responsible for the secretion of adrenocorticotrophin in the adrenalectomized rat. Endocrinology 76, 70-79

- SIPERSTEIN, E.R., K.J. MILLER, 1970: Further cytophysiologic evidence for the identity of the cells that produce adrenocorticotrophic hormone.
Endocrinology 86, 451-486
- SMITH, R.E., M.G. FARQUHAR, 1970: Modulation in nucleoside diphosphatase activity of mammatrophic cells of rat adenohypophysis during secretion.
J. Histochem. Cytochem. 18, 237-250
- SOJI, T., K. TAYA, M. IGARASHI, F. YOSHIMURA, 1974: Acute and subacute effect of LH-RH upon LH- and FSH-gonadotrophs in castrated female rats with short-term estrogen-progesterone treatment.
Endocrinol. Jpn. 21, 407-428
- SOJI, T., S. SATO, Y. SCHISHIBA, M. IGARASHI, T. SHIODA, F. YOSHIMURA, 1977: Chronic effect of TRH and LRH upon a series of basophils along with the serum and pituitary TSH, LH and FSH concentration.
Endocrinol. Jpn. 24 (1), 19-39
- SOUTO, M., C.L.A. GOMEZ-DUMM, 1981: Quantitative ultrastructural study of prolactin cells from lactating mice during a 24-hour period.
Acta Anat. 109, 339-345
- SPOONER, B.S., N.K. WESSELS, 1970: Effects of cytochalasin B upon mikrofilaments involved in morphogenesis of salivary epithelium.
Proc. Nat. Acad. Sci. U.S.A. 66, 360-361
- STOECKEL, M.E., H.D. DELLMANN, A. PORTE, C. GERTNER, 1971: The rostral zone of the intermediate lobe of the mouse hypophysis, a zone of particular concentration of corticotrophic cells.
Z. Zellforsch. Mikr. Anat. 122, 310-322
- STOECKEL, M.E., H.D. DELLMANN, A. PORTE, M.J. KLEIN, F. STUTINSKY, 1973a: Corticotrophic cells in the rostral zone of the pars intermedia and in the adjacent neurohypophysis of the rat and mouse. An electron study.
Z. Zellforsch. Mikr. Anat. 136, 97-110
- STOECKEL, M.E., J. DOERR-SCHOTT, A. PORTE, H.D. DELLMANN, M.P. DUBOIS, 1973b: Immunohistochemical de-

monstration of corticotropic cells concentrated in the rostral zone of the pars intermedia of the mouse hypophysis.

Experientia 29, 1289-1290

- STOECKEL, M.E., A. PORTE, G.C. HINDELANG, H.D. DELL-MANN, 1973c: A light and electron microscopic study of the pre- and postnatal development and secretory differentiation of the pars tuberalis of the rat hypophysis.
Z. Zellforsch. Mikr. Anat. 142, 347-365
- STOECKEL, M.E., G. SCHMITT, A. PORTE, 1981: Fine structure and cytochemistry of the mammalian pars intermedia.
In: Peptides of the pars intermedia, Pitman Medical, London, Ciba Foundation Symposium, pp. 101-127
- STRATMAN, I.E., C. EZRIN, E.A. SELLERS, 1972: The origin of thyroidectomy cells as revealed by high resolution radioautography.
Endocrinology 90, 728-734
- STUTINSKY, F., A. PORTE, M.E. STOECKEL, 1964: Sur les modifications ultrastructurales de la pars tuberalis du rat après hypophysectomie.
C.R. Acad. Sci. (Paris) 259, 1765-1767
- SURKS, M.I., C.R. DE FESI, 1977: Determination of the cell number of each cell type in the anterior pituitary euthyroid and hypothyroid rats.
Endocrinology 101, 946-958
- THODY, A.H., 1969: A study of the pars intermedia in mammals: histology, histochemistry and melanocyte-stimulating hormone content.
Ph. D. Thesis, University of London
- TIXIER-VIDAL, A., C. TOUGARD, B. KERDELHUE, M. JUTISZ, 1975: Light and electron microscopic studies on immunocytochemical localization of gonadotropic hormones in the rat pituitary gland with antisera against ovine FSH, LH, LH α and LH β .
Ann. NY. Acad. Sci. 254, 433-461

- TOUGARD, C., B. KERDELHUE, A. TIXIER-VIDAL, M. JUTISZ, 1973: Light and electron microscopic localization of binding sites of antibodies against ovine luteinizing hormone and its two subunits in rat adeno-hypophysis using peroxidase-labeled antibody technique.
J. Cell Biol. 58, 503-521
- TOUGARD, C., R. PICART, A. TIXIER-VIDAL, 1977: Cyto-genesis of immunoreactive gonadotropic cells in the fetal pituitary at light and electron microscopic levels.
Dev. Biol. 58, 148-163
- TOUGARD, C. R. PICART, A. TIXIER-VIDAL, 1980: Immuno-cytochemical localization of glycoprotein hormones in the rat anterior pituitary.
J. Histochem. Cytochem. 28, 101-114
- VANHA-PERTTULA, T., 1966: Esterases of the rat adeno-hypophysis: Cellular localization and activity in relation to secretory functions.
Acta Physiol. Scand. 69 (Suppl.), 104-106
- VANHA-PERTTULA, T., A.U. ARSTILA, 1970: On the epithelium of the rat pituitary residual lumen.
Z. Zellforsch. Mikr. Anat. 108, 487-500
- VILA-PORCILE, E., 1972: Le réseau des cellules folliculo-stellaires et les follicules de l'adeno-hypophyse du rat (Pars distalis).
Z. Zellforsch. Mikr. Anat. 129, 328-369
- WESTLUND, K.N., G. AGUILERA, G.V. CHILDS, 1985: Quantification of morphological changes in pituitary corticotropes produced by in vivo corticotropin-releasing factor, stimulation and adrenalectomy.
Endocrinology 116 (1), 439-445
- WHEATLEY, D.V., 1967: Cilia and centrioles of the rat adrenal cortex.
J. Anat. 101, 223-237
- WILSON, D.B., E. CHRISTENSEN, 1980: A comparison of pituitary morphology and postnatal growth characteristics in dwarf and little mice.
Anat. Rec. 196, 255

- WILSON, D.B., E. CHRISTENSEN, 1981: Fine structure of somatotrophs and mammatrophs during development of the dwarf (dw) mutant mouse.
J. Anat. 133, 407-417
- WINGSTRAND, K.G., 1966 : Microscopic anatomy, nerve supply and blood supply of the pars intermedia.
In: The pituitary gland, Harries G.W. and Donovan, B.T. (eds.) vol. 3, pp. 1-27
Berkeley and Los Angeles: University of California Press
- WINTERS, S.J., D.L. LORIAUX, 1978: Suppression of plasma luteinizing hormone by prolactin in the male rat.
Endocrinology 102, 864-868
- WRENN, J.T., N.K. WESSELLS, 1970: Cytochalasin B effects upon mikrofilaments involved in morphogenesis of estrogen induced glands of oviduct.
Proc. nat. Acad. Sci. USA 66, 904-908
- YAMADA, K., M. SANO, 1960: Electron microscopic observations of the anterior pituitary of the mouse.
Okajimas folia anatomica japonica 34, 449-475
- YAMADA, K., K. YAMASHITA, 1967: An electron microscopic study on the possible site of production of ACTH in the anterior pituitary of mice.
Z. Zellforsch. 80, 29-43
- YAMASHITA, K., 1972: Fine structure of the mouse anterior pituitary maintained in a short-term incubation system.
Z. Zellforsch. 124, 465-478
- YOSHIMURA, F., T. SOJI, Y. TAKASAKI, Y. KIGUCHI, 1974: Pituitary acidophils with small or medium sized granules alone in normal and adrenalectomized rats with special reference to possible ACTH secretion.
Endocrinol. Jpn. 21, 297-316
- YOSHIMURA, F., T. SOJI, Y. KIGUCHI, 1977a: Relationship between follicular cells and marginal

layer of anterior pituitary.
Endocrinol. jpn. 24, 301-306

- YOSHIMURA, F., T. SOJI, S. SATO, M. YOKOYAMA, 1977b: Development and differentiation of rat hipuitary follicular cells under norman and some experimental conditions with special references to an interpretation of renewal cell system. Endocrinol. jpn. 24, 435-449
- YOSHIMURA, F. N. ISHIHARA, S. SATO, 1977c: Cytological changes of Siperstein's corticotrophs following thyroidectomy. Endocrinol. jpn. 24 (6), 551-563
- YOSHIMURA, F., H. NOGAMI, 1980: Immunohistochemical characterizations of pituitary stellate cells in rats. Endocrinol. jpn. 27, 43-51
- YOSHIMURA, F., H. NOGAMI, 1981: Fine structural criteria for identifying rat corticotrophs. Cell Tissue Res. 219, 221-228
- YOSHIMURA, F., H. NOGAMI, N. SHIRASAWA, T. YASHIRO, 1981: A whole range of fine structural criterias for immunohistochemically identified LH cells in rats. Cell Tissue Res. 217, 1-10
- YOSHIMURA, F., H. NOGAMI, T. YASHIRO, 1982: Fine structural criteria for pituitary thyretotrophs in immature and mature rats. Anat. Rec. 204, 255-263
- YOUNG, B.A., C.L. FOSTER, E. CAMERON, 1965: Some observations on the ultrastructure of the adenohipophysis of the rabbit. J. Endocrinol. 31, 279-287
- YOUNG, B.A., C.L. FOSTER, E. CAMERON, 1967: Ultrastructural changes in the adenohipophysis of pregnant and lactating rabbits. J. Endocrinol. 39, 437-443
- ZIMMERMANN, A.E., J.V. MILLIGAN, M.G. JONEJA, 1981: Scanning electron microscopy of rat neurointermediate lobe cells in culture. Acta Anat. 110, 259-269

X. ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

ACTH	adrenocorticotropes Hormon
dw	"dwarf"-Maus (Zwergmausrasse)
EM	Elektronenmikroskop, elektronenmikroskopisch
ER	endoplasmatisches Retikulum
FSH	Follikel stimulierendes Hormon
F-Zellen	Follikularzellen
F-S-Zellen	Follikular-Sternzellen
GH	engl.: Growth-Hormon (Wachstumshormon) idem: STH = somatotropes Hormon
HCG	"Human-chorion-gonadotropin" (menschliches Choriongonadotropin)
lit	"little" Maus (Zwergmausrasse)
LM	Lichtmikroskop, lichtmikroskopisch
MSH	Melanotropinstimulierendes Hormon
OsO ₄	Osmiumtetroxide
PAS	Perjodsäure-Schiff-Reaktion engl.: Periodic acid Schiff reaction
P.D.	Pars distalis
P.I.	Pars intermedia
P.T.	Pars tuberalis
p.n.	post natum
p.p.	post partum
PRL	Prolaktines Hormon
rER	rauhes, endoplasmatisches Retikulum
STH	Somatotropes Hormon idem: engl.: Growth-Hormon (Wachstumshormon)
TSH	Thyreotropes Hormon (Schilddrüsenhormon)
P.T.U.	"Propylthiouracil"
"sex-Zone"	Zephalomedialer Teil der P.D.

Herrn Prof. Dr. H.G. Liebich möchte ich für die Überlassung des Themas, die verständnisvolle, freundliche und stets hilfreiche Unterstützung bei der Anfertigung dieser Arbeit meinen herzlichsten Dank sagen.

LEBENS LAUF

Geboren: am 17. Dezember 1956

Eltern: Fritz Wals, Oberstaatsanwalt
Hanne-Lore Wals, Hausfrau

Schule: 1964 - 1967 Volksschule in Mülheim
a.d. Ruhr
1967 - 1976 Gymnasium, Luisenschule
in Mülheim a.d. Ruhr

Abitur: 18. Juni 1976

Berufsausbildungen: 1976 - 1979 OPOS (Ostschweizer Pleop-
tik- und Orthoptikschule)
in St. Gallen, Schweiz
Diplomabschluß als Orthop-
tistin
Oktober 1979 - August 1981 Studium der
Tiermedizin an der Freien
Universität Berlin und
November 1981 - November 1984 an der
Ludwig-Maximilians-Univer-
sität München

Staatsexamen: 2. November 1984

Approbation: 10. Januar 1985

